

DIGILANID C

BY DIE BEHANDELING VAN HARTLYERS

Lane Medical Libs.

H. W. SNYMAN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DIGILANID C
BY DIE BEHANDELING VAN HARTLYERS

DIGILANID C

BY DIE BEHANDELING VAN HARTLYERS

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE
RIJKS-UNIVERSITEIT TE GRONIGEN, OP
GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS
DR H. M. DE BURLET, HOOGLEERAAR IN DE
FACULTEIT DER GENEESKUNDE, TEGEN
DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT
DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP
WOENSDAG 21 OCTOBER 1942, DES NA-
MIDDAGS TE 4 UUR PRECIES

DOOR

HENDRIK WILLEM SNYMAN

GEBOREN TE POTCHEFSTROOM

TE ASSEN BIJ

VAN GORCUM & COMP. N.V. (G. A HAK & H. J. PRAKKE)

UIT DIE GENEESKUNDIGE
UNIVERSITEITSKLINIEK TE
GRONINGEN

Promotor: JHR. PROF. DR G. A. KREUZWENEDICH VON DEM BORNE

Die skrywer van hierdie proefskrif is op 14 Julie 1915 te Potchefstroom, Suid-Afrika, gebore en het op die Universiteit van die Witwatersrand, Johannesburg gestudeer, waar hy in 1938 as Baccalaureus Medicinae et Baccalaureus Chirurgiae (M.B., B.Ch.) tot arts bevorder is. Na 'n kort assistentskap in die Algemene Hospitaal te Krugersdorp, Suid-Afrika en 'n kortdurende waarneming in die algemene praktyk is hy by Regeringsooreenkoms, in 1939 uitgewissel as assistent by die Geneeskundige Kliniek, Academisch Ziekenhuis te Groningen, alwaar hy sinds November 1941 as Hoofassistent verder werksaam is.

INHOUD

	bls.
INLEIDING: Beknopte oorsig van die geskiedenis van digitalis. Die gebruik in die verskillende lande. Hedendaagse strewes.	9
HOOFSTUK 1. Chemie. Algemeen oorsig van die ontwikkeling van die digitalis chemie. Die bestanddele van die D. purpurea. Die drie D. purpurea glikoside. Die chemie van D. lanata. Digilanide A, B en C. Die verband tussen D. lanata en D. purpurea. Oorsigstabel. Die aglukone en hulle chemiese verwante. Digilanid C. Die verband tussen chemiese samestelling en farmakologiese werking. Samevatting van die chemiese besonderhede van D. lanata en Digilanid C. Literatuur.	13
HOOFSTUK 2. Die algemene farmakologie van digitalis. Resorpsie. Verbinding in die bloed. Fiksasie. Verdeling in liggaam en bindingsvermoë van organe en spiere. Die hegtingsvermoë. Kumulasie. Die kardio-sirkulatoriese werking. Die werking op die prikkel geleiding. Werking op die hartspier. Elektrokardiografiese veranderinge. Toksiese dosis. Vaatwerking. Bloeddruk verandering. Sirkulasie snelheid. Hart stofwisseling. Digitalis as diuretikum. Die braakwerking. Spesiale farmakologie van Digilanid C. Vergelyking met Digilanide A en B, en met D. purpurea. Vergelyking van hegvermoë. Samevatting van belangrikste eienskappe van Digilanid C. Literatuur.	31
HOOFSTUK 3. Kliniese gebruik. Oorsig van digitalis werking klinies gesien. Die toestand van die hart. Chronotropiese en Inotropiese werking. Die gebruik van Digilanid compositum (A, B en C) in die kliniek, literatuur oorsig. Gebruik van Digilanid C in die kliniek, literatuur oorsig. Eie kliniese waarneminge met Digilanid C: Die ondersoek van die hart-pasiënte. Indeling van pasiënte. Groep 1 A:	

klepgebreke met volledige versaking. Tabel, voorbeelde met kurves en fotos. Groep 1 B: miokard fibrose met volledige versaking, tabel, voorbeelde met kurves en fotos. Groep 2: Links versaking, tabel, voorbeelde. Groep 3, regs versaking, tabelle, voorbeelde. Groep 4 beginnende versaking, voorbeelde en kurves. Groep 5 infeksie toestande, voorbeelde, tabel. Groep 6 tireotoksikose, tabel, voorbeelde en kurves. Werking van Digilanid C op die aparte siektetekens met voorbeelde, fotos en kurves. Dosering. Literatuur.

SAMEVATTING.

INLEIDING

Naas chinine en morfine behoort die digitalis liggame tot die belangrikste plantaardige geneesmiddele. Die gebruik van digitalis word eerste deur Ierse monnike gemeld, vanwaar dit versprei het na Engeland en die vasteland. FUCHS (1542) doop dit Digitalis en HIERONYMUS BOCK (1546) gee die eerste afbeelding daarvan. Volgens die Finse veearts RAINER STENIUS (1916) kom digitalis nie voor in die geneeskunde van China, Indië, Voor-Asië, Egipte en Suid-Oos-Europa nie. Dit is 'n inheemse plant van Europa. In Engeland is dit deur PARKINSON en SALMONS aanbeveel en in 1722 in die Londense en in 1744 in die Edinburghse farmakopeë opgeneem. Die oorspronklike en klassieke werk van die Skot WITHERING in 1775, bekroon deur sy boek „An account of the Foxglove ens.” in 1785, bring digitalis op 'n wetenskaplike basis. Deur 'n entoesiasme gebore uit oortuiging het WITHERING dit sover kon bring in 'n jarelange stryd, om dit van 'n onbekende middel uit 'n familie resep tot 'n gefundeerde omskrewende en goed gedoseerde medikament te maak. In hierdie tyd is deur onversigtige artse wat die werking juis in die braking gesien het dosisse tot 10 gram gedroogde blare per dag gegee! Hierin het WITHERING deur die soek na konstante preparate en bepaalde dosering groot vooruitgang gebring. Na WITHERING verval digitalis as panasea in misbruik en word selfs tot die bedwelmende middels gereken. KREYSIG (1814) beklemtoon opnuut die spesifieke hartswerking. Deur CORVISART en LAENNEC word dit in hierdie tyd in Frankryk verwerp, selfs in sy land van herkoms wys CORRIGAN en HOPE meer op die gevaar dan op die praktiese nut van die plant. Steeds blyk dat die afkering berus op die gevolge van oordosering.

Met die snelle ontwikkeling van fisiologie en die natuurwetenskappe het digitalis veel wetenskaplike belangstelling uitgelok. BÖHM, TRAUBE, STANNIUS e.a. het daardeur ook nader kennis gemaak met die sirkulasie-apparaat. Die chemiese ontleedkunde van HOMOLLE, QUEVENNE, NATIVELLE, SCHMIEDEBERG, KILIANI, KRAFT en vele andere bring die ontknoping van die digitalis-probleem reeds nader. Tydens die Livingstone ekspedisie word die pylgif KOMBÉ van strofantus ontdek en die verwante farmakolo-

giese werking met digitalis deur FRASER gedemonstreer, waarna ARNAUD ouabaine isoleer. Die kliniese toepassing van strofantien deur FRAENKEL volg in 1905 en gelyktydig word digitalis as digipurat en in ander vorme in die kliniek uitgebrei.

In 1933 eindelik kon STOLL en KREIS uit Digitalis lanata die drie glikoside digilanide A, B en C isoleer en die gehele digitalis chemie op breë fondament opstel.

Heel verskillend is die gebruik van digitalis in die verskillende lande. In Engeland is in navolging van CORRIGAN en HOPE groot dosisse gebruik met natuurlik telkens stemme wat wys op die gevaar van digitalis terapie, sodat die gebruik beperk gebly het. Selfs MACKENZIE, kritiese ondersoeker op die hartgebied, beveel dit vrywel alleen by atrium fibrillasie aan, en dit in die tyd dat bekende Engelse farmakoloë — CUSHNY — belangrike werk gelewer het in die ondersoek van die hemodinamiese werking van die digitalis liggame. Ook MACKENZIE gee dosisse en duur van toediening aan totdat 'n fisiologiese werking soos „misselikheid, diarree en polsverlangsamings” intree. LEWIS neem stelling teen die prinsipe dat digitalis by hart pasiënte gegee moet word alleen omdat hulle hart pasiënte is. Sy belangrikste indikasie is weer atrium fibrillasie, die werking hierby is volgens hom byna die uitsluitende rede waarom digitalis so 'n aansien bereik het. Ook hy gee aan dat dit deur gedoseer moet word totdat misselikheid en braking optree. Selfs nog word die skool getrou gevolg deur meeste Engelse lerare. In 1938 is ons as studente deur CRAIB (leerling van LEWIS) die volgende drie groepe voorgegee as in aanmerking komende vir digitalis terapie:

1. snelle atrium fibrillasie,
2. atrium fladder,
3. paroksismale ventrikulêre tagikardie.

Weer val op dat dit juis die snelle ritme stoornisse is, waarby dit sou werk. Die pols verlangsamende werking is dus die enigste wat van belang beskou word.

In Amerika is die gebruik veel meer verbreid ook by ander aandoeninge dan snelle ritme stoornisse. EGGLESTON het met sy „volle terapeutiese dosisse” tot oordosering gedryf. LUTEN en MARVIN is wel van mening dat digitalis ook by reëlmatige harts-werking behulpzaam is. FISHBERG lê selfs klem hierop.

In Frankryk word in navolging van HUCHARD digitalis by atrium fibrillasie en onvoldoende gekompenseerde klepgebreke gebruik.

In Duitsland is na die werk van TRAUBE digitalis by alle snelle polse, selfs by koors toegepas, maar is deur LEYDEN, ROSSBACH en NOTHNAGEL later alleen by pasiënte met tekens van kardiale insuffisiënsie voorgeskryf. Ook as diuretikum by hierdie pasiënte was dit geroem. Na die ontleedkundige werk van die Duitse farmakoloë het MENDEL, KOTTMAN, FRAENKEL en EDENS die gebruik van digitalis sterk uitgebrei. Veral deur FRAENKEL en EDENS word die sistoliese werking na vore gebring.

In hierdie tyd is daar weer die stroming om die digitaliswerking te beperk tot die behandeling van snelle aritmie — andere gede-kompenseerde hartpasiënte, word volgens biochemies insig met ontsouting en diuretika behandel. Dit geskied seker by die oedemateuse pasiënte met sukses, maar 'n gekombineerde terapie sal hier nog altyd die kragtigste bly — die kausale en die ontlastende — digitalis en sy hulpmiddele.

Nog word veral van farmakologiese sy veel gedaan om die nog moeilike chemie en farmakologie te verklaar en daardeur die beste stof vir die kliniek te soek. Die noue chemiese verwantskap van die digitalis liggame met ander sterines soos die hormone, vitamine D, cholesterine ens. gee 'n nuwe kyk op sy moontlike werking, sodat daar reeds gedink word oor 'n sintetiese stof wat die voordele en beste werking van die digitalis liggame sal saamvat. Juis deur ontleding en toepassing d.i. farmakologiese en kliniese samewerking, kan aan hierdie idee rigting gegee word.

In hierdie verband word die Digilanid C, wat in sy chemie en farmakologie 'n uitsondering in die digitalis familie is, in die kliniese toepassing geprobeer. Voorop staan dat dit daarby allerminst die bedoeling was 'n bepaalde fabrieksmiddel aan te prys. Om 'n beproefde middel as digitalis poeier te wil vervang moet daar 'n gegronde rede voorhandig wees. Aan die ander kant is die chemiese en farmakologiese en die tot nog toe bekende kliniese gegewens oor Digilanid C so belangwekkend, dat 'n noukeurige oorweging van die voordele hiervan na 'n grondige kliniese studie seker geregverdig was.

Die kliniese beoordeling van digitalis preparate is egter seer moeilik, omdat daar byna nie onderling vergelykend kan gewerk word nie. Juis omdat die ondersoek grotendeels aangewys is op subjektiewe indrukke, het ek getrag, mede met behulp van die nuwere ondersoekingsmetodes van hartswerking en bloedsomloop, so moontlik objektiewe gegewens te verkry om daardeur die subjektiewe indrukke aan te vul. Dit neem nie weg nie, dat ook

hier die oordeel benaderend moes bly, en dat uitgebreide kliniese ervaring in die loop van jare pas die eindoordeel oor die waarde van die Digilanid C vir die behandeling van hartlyers sal kan lewer. Ek het in die navolgende tewens getrag in plaas van gangbare, deels onduidelike, deels minder fraaie, vreemde woorde of selfs suiwer Engelse woorde, Afrikaanse (Nederlandse) terme te gebruik wat daarby ook juister trag te tref waar dit om gaan. In plaas van decompensatio cordis spreek ek so veel moontlik van onvoldoende hartswerking of hartspierswakte, inplaas van regs decompensasie (onvoldoende hartswerking van die regter harts helfte) van regs versaking, en net so van links versaking vir links decompensasie. Insteede van die Engelse term „forward failure” gebruik ek voorwaartse versaking, „backward failure” noem ek terug versaking. Die begrip skok het ek egter as sodanig behou, omdat vervanging van die woord op die oomblik slegs tot groter verwarring aanleiding sou gee.

LITERATUUR

- BIJLSMA-NEUKIRCH: Die Digitalis und ihre therapeutische Anwendung.
Springer 1923.
- CUSHNY: Digitalis and its allies. London 1925.
- CRAIB: Textbook of Medicine, Conybeare. London 1936.
- De Digitalis BIJLSMA e.m. Den Haag 1938.
- FRAENKEL: Strophanthintherapie. Berlin 1933.
- LEWIS: Diseases of the Heart. London 1933.
- LUTEN: The Clinical use of Digitalis. London 1936.
- STENIUS: Dissertasie. Leipzig 1916.
- STOLL en HOFFMAN: Ein Gang durch die biochemische Forschungsarbeiten.
Springer 1933.
- WEESE: Digitalis. Leipzig 1936.

HOOFSTUK I

CHEMIE

Die chemiese beeld van die digitalis familie word in perspektief gegee, om sodoende Digilanid C in sy verhouding te kan sien. Volgens SCHMIDT (sien WEESE ²⁷) omvat die begrip glikosied „alle eteragtige verbindings wat sig deur die inwerking van fermente of deur kook met verdunde suur of alkali in 'n suikersoort en een of meer organiese verbindings laat splyt''. Die farmakoloog reken egter tot die glikoside met digitalis werking, alleen die stikstof-vry eteragtige verbindings onder hulle wat werwel-diere deur hart-vergiftiging kan dood (STRAUB ²⁴).

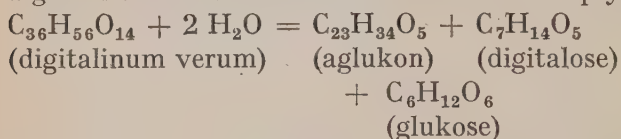
Groot soos die belangstelling vir die hormoon en vitamine chemie is, het dit vir die naverwante digitalis liggame in artskringe ontbreek. Die kennis daarvan skeep egter die volledige begrip vir die farmako-terapeutiese werking. Net soos die daarstelling van suiwere gekonsentreerde, presies doseerbare, hormone en vitamines die doelwit van die werkers op hierdie gebied is, so is vir die glikoside chemikus die isolering, versuiwering en konsentrering van die werksame stof uit die mengsel van werksame stowwe en bybehorende substansies soos die in die infuus of blaar poeier voorkom. Artse vertoon wel 'n groot inkonsekwensie, wanneer hulle voorkeur aan suiwere gekonsentreerde hormoon of vitamine preparate gee, maar by die digitalis terapie die ruwe onsuivere infuus of blaar poeier van digitalis goed genoeg ag. Goed bekend is die feit dat die digitalis glikoside-waarde in verskillende streke en in die tye van die jaar wisselend is (KREIS en RENZ, gesiteer deur STOLL ¹⁹).

Chemici en farmakoloë is onvermoeid besig gewees met die soek na die aktiewe bestanddele vir meer as 100 jaar; — die werk van STOLL en KREIS 10 jaar gelede gepubliseer, het pas 'n goeie lig gewerp op die groot probleem. Reeds in 1827 is die eerste digitalin deur DULONG D'ASTAFORT geïsoleer. Vir oorsigte oor ontwikkeling en hedendaagse stand van digitalis chemie sien MAGNUS-NEUKIRCH ⁶), JACOBS ⁴), WEESE ²⁷) en BYLSMA ²) e.a. Die digitalin van HOMOLLE en QUEVENNE (1835—'40) het egter die eerste groot belangstelling

geniet, omdat dit die eerste vry ver gesuiwerde digitaline was. Om dit te verkry word 'n water ekstrak van digitalis met lood oksied gereinig en met looisuur neergeslaan, die neerslag word in alkohol opgelos en deur eter geskei — die in eter onoplosbare gedeelte is digitalin — 'n amorfe wit bittere poeier wat $100 \times$ sterker is as blaar infuus. WALZ isoleer Digitalin Germanicum wat deur sy hoë saponine gehalte wel in water oplosbaar is. BUCHNER en SCHMIEDEBERG berei later die digitalin alleen uit digitalis saad. NATIVELLE kon met gebruik van alkohol ekstrak die eerste kristalliserende, sterk werksame stof verkry. Dit is identies met digitoksine van SCHMIEDEBERG. Nog steeds is digitaline-Nativelle die offisiële en mees gebruikte digitalis preparaat in Frankryk. SCHMIEDEBERG ¹¹⁾ se metode was vrywel dieselfde as van NATIVELLE, hy wys daarop, dat 7—8 stowwe in die digitalin voorkom, waarvan 4 volgens hom met farmakologiese werking.

1. Digitonine (digitsaponine, KRAFT).
2. Digitalin.
3. Digitalein — farmakologies dieselfde as die vorige.
4. Digitoksine.

KILIANI (1898) (WEESE ²⁷⁾ het die Digitalinum verum verder afgeskei en stel die eerste bruto formule en splytingsprodukte voor



KRAFT het in sy gitaline die suiwere digitalein gesien.

Die werk van KILIANI, SCHMIEDEBERG en KRAFT sluit die digitalis chemie van die einde van die neëntiende eeu af. Meeste werkers het toe al gedink, dat die suiwere produk verkry was. By die soek na klinies toepasbare digitalis preparate het die farmaseutiese industrie alle middele aangewend om die digitalis in suiwer gekonsentreerde vorm te kan toedien. Alleen digitaline Nativelle kon geweeg word (kristalle). Verder moes galeniese preparate na 'n waarde bepaling volgens die kikker metode van HOUGHTON-STRAUB of de katte metode van HATCHER, STORM v. LEEUWEN, DE LIND-VAN WIJNGAARDEN. gestandardiseer word. GOTTLIEB het digipurat in 1911 ingevoer, wat die gesamentlike purpurea glikoside as tannoïde bevat. CLOETTA ¹⁾ (1904) se Digalen is ook 'n gemengde preparaat wat eers as digitoksine voorgestel is en groot verbreiding gevind het. STRAUB en KREHL ²⁵⁾ (1919) het gitalin (KRAFT) as Verodigen gebruik.

Tussen 1925 en 1928 — 1930 kom egter die oplossing van die digitalis chemie. CLOETTA ¹⁾ (Zurich) en WINDAUS ²⁸⁾ (Göttingen) bereik die daarstelling van al die aktiewe bestanddele in kristalvorm. WINDAUS stel die bruto formules op en wys op die verwantskap van die glikoside in digitalis, strofantien, skillareen e.a., wat blyk uit die bou van die aglukone. WINDAUS ²⁸⁾ en JACOBS ⁴⁾ (Rockefeller Instituut, New-York) ontleed verder die glikoside chemie en hulle splytingsprodukte. Dit is egter met die koms van STOLL ^{3, 11, 12, 13)} se mededeling, dat die gesamentlike digitalis chemie op sy breë fondament tereg kom en die perspektief gewin word, waardeur ook die onderdeel kan verklaar word.

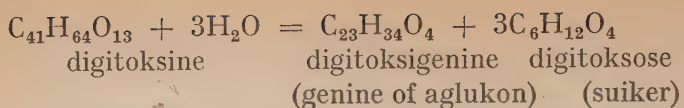
Volgens CLOETTA ¹⁾ (1926) en WINDAUS ²⁸⁾ (1928) kom daar in die digitalis purpurea blaar drie aktiewe glikoside met hulle genine voor: digitoksine, gitoksine en gitaline. Verder is daar die volgende bykomstige inaktiewe bestanddele:

- a. saponine — hierdeur verkry die verskillende galenies bereide preparate hulle oplosbaarheid in water — hulle bewerk deur hulle oppervlak-aktiwiteit net soos seep 'n skuim en is daardeur ook sterk prikkelend op die slymvliese en veroorsaak hemolise.
- b. vet stowwe — onwerkzaam.
- c. kleurstof: chlorofiel en andere flavone sonder hartswerking.
- d. sure: botter-, asyn- en propionsuur.
- e. fermente. Reeds lang is in digitalis bekend oksidase, invertin, diastase en glikolities ferment (PERROT en GORIS). STOLL en KREIS se werk het die betekenis van die fermente openbaar — hulle het eers digilanidase in *D. lanata* en later digipurpidase in *D. purpurea* geïsoleer. Die fermente splyt van die genuïne glikosied met 1 molekule glukose, laasgenoemde af. Hulle is nie streng soortspesifiek nie, maar werk tog optimaal op die egte glikosied van hulle eie soort.
- f. Die as van digitalis word deur sy mangaan gehalte groen gekleur; 'n kwart tot 'n helfte van die as bestaan uit K_2O .

DIE DRIE AKTIEWE BESTANDDELE VAN *D. PURPUREA*.

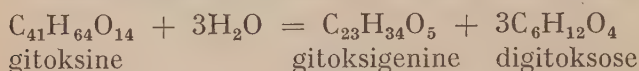
In waterige ekstrak is 44% van die werksame stof gitaline en gitoksine (WEESE).

1. Digitoksine — is deur CLOETTA ¹⁾, WINDAUS ²⁸⁾ en FREESE chemies suiwer verkry. WINDAUS en STEIN gee die bruto formule aan as $C_{41}H_{64}O_{13}$. Deur hidrolise in verdunde alkohol met soutsuur word verkry:

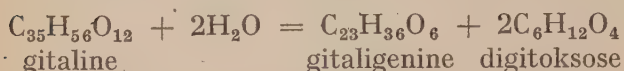


Die digitoksose ontstaan uit al die blaar glikoside en is eintlik deur sy H-O verhouding geen suiker nie.

2. Gitoksine (bigitaline) is respektiewelik 'n okxi-digitoksine of anhidro-gitaline. WINDAUS en SCHWARTZ kon dit kristalliseer.



3. Gitaline is deur CLOETTA gekristalliseer.



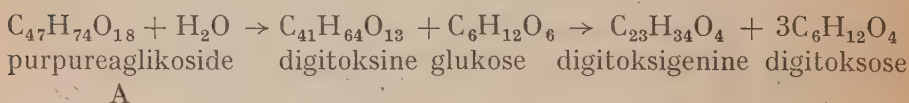
STOLL en KREIS ²⁰⁾ het les getrek uit die biochemiese werkmodes van WILLSTÄTTER, waarby die isolering van chemiese substansies die werking van fermente die in die plante voorkom, vermy word, om sodoende die reinste preparate te verkry. Deur voorsorgsmaatreëls met lae temperatuur en veral deur snelle bewerking het dit STOLL reeds in 1936 met skillareen geluk om die oorspronklike glikoside te isoleer.

Die metode van ondersoek is reeds gou toegepas op *Digitalis purpurea* en die *D. lanata* wat toe reeds in wetenskaplike kringe interesse begin uitlok het (WASICKY). By *Digitalis purpurea* kan die ferment digipurpidase en by *D. lanata* die digilanidase vastgestel word. Op *D. lanata* kom ek in sy aparte chemie weer terug.

Deur die fermentverhinderende metode van KREIS is dit hulle as eerstes geluk om die oorspronklike suikerryke en sterk aktiewe glikosied wat hulle die *purpurea* glikoside A genoem het, te isoleer. Deur die glikolitiese werking van digipurpidase geskied die afbraak van *purpurea* glikosied in digitoksine en glukose. Die nuwe glikosied bevat dus een molekule glukose meer as digitoksine. Deur hidrolise met sure is uit digitoksine dan die aglukon digitoksigenine en die suiker digitoksose te verkry.

Fermentatiewe splitsing

Sure hidrolise



Deur die werk van HEDBOM, GRUBER, STRAUB en ROTHLIN kon samegevat word dat die genine (aglukon) die eintlike draers van die hartswerking is (sien Farmakologie), maar dat hulle veel minder werksaam is as die glikoside. Die suiker is op sigself inaktief, maar bewerkstellig in die glikoside-verband die oplosbaarheid en daardeur sy vervoer, verdeling in die weefsels en tenslotte ook sy aangrypingskrag in kwalitatiewe en kwantitatiewe sin (STOLL en HOFMANN ¹⁵), ROTHLIN). In vergelyking is die aglukon veel slegter oplosbaar in waterige media, waardeur galeniese preparate minder werksaam word. STOLL en KREIS het gaan soek of die oorspronklik aanwesige glikoside in die plant dieselfde was as die geïsoleerde stowwe.

Deur fermentatiewe werking is vermindering van die werksaamheid van die infuus tydens staan verklaar. In die digitalis infuus kom die glikoside gedeeltelik in oorspronklike vorm voor, maar word deur die werking afgebreek tot die digitoksine trap wat verder ontwikkel word deur hidrolise met plantsure tot die aglukon trap. Hierdeur is bewys gelewer dat die infuus 'n onsekere en onbetroubare toepassingsvorm is. Volgens STOLL en KREIS ²²) geskied daar by die preparatiewe behandeling van gevoelige natuurstowwe veel gouer 'n afbraak van die chemiese substansies dan 'n sintese van hoër molekulêre verbindings. Hierom is dit waarskynlik dat die substansies met die hoogste molekulêr gewig die egte natuurstowwe is — dus volg weer dat die purpurea en lanata glikoside wat 'n ekstra molekuul glukose bevat, die oorspronklike stof moet wees.

Met dieselfde metode as by skillareen is geprobeer om uit digitalis purpurea die egte glikoside te isoleer. Dit was tegnies moeilik en het eers geluk nadat die chemiese ontleding van die digitalis lanata glikoside geluk is. Twee suiwere d. purpurea glikoside kon geïsoleer word. Hul amorfe voorkoms en die groot hoeveelheid begeleidente stowwe het hier veel moeite opgelewer. Die digitalis purpurea glikosied A blyk ooreen te kom met desasetiel digilanide A waarop later teruggevoer word — so ook kom die purpurea glikoside B ooreen met desasetiel digilanide B.

Die purpurea glikoside A is 'n bitter, wit, amorf poeier met die formule $C_{47}H_{74}O_{18}$ — dit lewer by suur hidrolise 40.6% genine.

Purpurea glikoside B kom in veel kleiner hoeveelheid voor en is ook amorf. Sy formule is $C_{47}H_{74}O_{19}$ — die suur hidrolise gee 41.7% genine op. Vir die gitaline kon die glukogitaline of purpurea-glikoside C nog nie geïsoleer word nie.

DIE CHEMIE VAN DIGITALIS LANATA.

Totnogtoe is die *D. purpurea*, die rooi vingerhoedskruid, die belangrikste digitalissoort gewees; dit het die meeste, byna uitsluitlike aanwending deur medici geniet en het telkens weer gedien as grondstof in die chemiese en farmakologiese ondersoek en vir die spesiaal en rein preparate van digitalis. Dit word in al die 26 amptelike farmakopeë aangevoer, behalwe die Portugese (FALK 1928). Van die ander digitalissoorte, kon *D. lutea* alhoewel dit armer aan ferment en daarom langer houdbaar sou wees, geen voordeel wys nie. In Spanje word wel nog *D. tapsi* gebruik; dit sou sterker werkzaam wees as *D. purpurea* (PLANELLES 1928). Ook *D. perruginea* het in Italië geen groot anhang gekry nie. Die laaste 20 jaar word *Digitalis Lanata*, wat uit Suid-Oos-Europa stam en veral in Hongarye inheems is, steeds meer in die belangstelling getrek. DAFERT en LASCH ³⁾ het in 1926 in 'n vergelykende bepaling vasgestel dat, vanuit die verskillende digitalissoorte onder gelykmatige klimatiese omstandighede, die uit blare volgens offisiële voorskrifte verkrë poeier by padda proewe, die *D. lanata* die enigste was met duidelik sterkere werking.

TABEL (DAFERT en LASCH ³⁾).

Aangegee word g. poeier wat 1 gram padda deur toniese hartstilstand kan dood.

<i>D. lanata</i> Erh.	Poeier	0.0002
<i>D. purpurea</i> L.	„	0.0007
<i>D. lutea</i> L.	„	0.0007
<i>D. ferruginea</i> L.	„	0.0007
<i>D. var. ovata</i> hort	„	0.0008
<i>D. var. gloxiniae</i> flora hort.	„	0.0010

Die verskil in werkzaamheid soos vroeër bekend gegee, skyn dus minder deur soort spesifiteit als deur klimatiese omstandighede beïnvloed te wees, met uitsondering van *D. lanata*. Plantkundige proewe het getoon dat dit elders ook goed gekweek kan word.

Fisiologiese proewe het aangetoon dat *D. lanata* 'n belangrik hoër gehalte van glikoside bevat as *D. purpurea*; dit het daarom ook van 'n handelsoogpunt belangriker geword. Juis uit *D. lanata* — die wollerige vingerhoedskruid — is die eerste suiwere digitalis glikoside verkry.

As eerste het SMITH ^{12, 13, 14}) in 1930 uit die blare van *D. lanata* 'n gekristalliseerde glikosied, Digoksine, met die formule $C_{41}H_{64}O_{14}$ geïsoleer en later die aglukon Digoksigenine $C_{23}H_{34}O_5$ met die drie bykomstige digitoksose molekules, 3 ($C_6H_{12}O_4$).

MANNICH, MOHS en MAUS ⁷) het uit *D. lanata* 4 glikoside geïsoleer, waarvan hulle die belangrikste as lanadigin of lanata glikoside 1 en die andere as nummers II, III en IV genoem het. Lanadigin het die volgende formule $C_{41}H_{66}O_{27}$ en sy aglukon $C_{23}H_{34}O_5$. Hierdie lanadigin bevat maar 1 mol. digitoksose en geen asetielgroep soos later in digilanide aangetoon nie. PERROT, BOURCET en RAYMOND-HAMET ⁹) het ook in 1931 'n gekristalliseerde glikosied, dilanin, gevind; verdere besonderhede is nie bekend nie. SMITH ¹⁴) het in 1931 ook uit *D. lanata* gitoksine gekry wat reeds deur WINDAUS ²²) en deur CLOETTA ¹) uit *D. purpurea* verkry was.

STOLL en KREIS ^{20, 21, 22, 23}) se groot werk begin eintlik met die *D. lanata* glikoside.

Deur inagneming van die werking van fermente op die oorspronklike glikosied in die blaar, is 'n bereidingsproses gebruik, waarby dit uitgeskakel word. Deur vars blare met 'n neutrale sout, ammonium sulfaat, fyn te maal, word beide die glikosied en die geïnaktiveerde ferment uitgesout, sodat eersgenoemde in sy oorspronklike stadium behou word. Na uitpersing van die blare word met asynester die glikosied uit die blaarmassa opgelos; die asynester word deur verdamping onder 35° C. verdryf en die begeleidende stowwe van die oorblywende glikosiedemassa geskei deur eter oplossing daarvan. Die oorblywende stof word gedroog, die poeier so verkry bevat die glikoside in verbinding met tannine. Na afskeiding hiervan met metielalkohol en loodhidroksied word die glikosied in reinvorm uitgekristalliseer.

Sodoende kon die gesamentlike digilanide preparaat verkry word in isomorfe kristallasie. Die isomorfe kristallasie word moontlik gemaak deur die geringe konstitusionele verskille in die genine en die identiteit van die suiker en asetiel komponente. Deur suur hidrolise is drie aglukone uit hierdie gesamentlike preparaat verkry, digitoksigenine, gitoksigenine en digoksigenine met tipiese kleuring in die Keller-Kiliani proef en vasgestelde smeltpunte; die daarby behorende suikergedeelte bestaan uit 2 molekule digitoksose en 1 molekuul van 'n nuwe biose, die uit digitoksose en glukose samegestelde Digilanidobiose. Laasgenoemde kan van digitoksose deur sy moeilike oplosbaarheid in alkohol geskei word. Die samestelling van digilanidobiose kon vasgestel word deur koolwater-

stof analise, reduksie volgens FEHLING, LEHMAN, SCHOORL, titrasie volgens WILLSTÄTTER en SCHUDEL en hidrolise waardeur glukose geïsoleer is.

Gebruik makend van die Keller-Kiliani se kleur reaksie is die drie komponente daarna geskei. Hierdie reaksie gee aan of digitokse bevattende glikoside aanwesig is en bestaan daarin dat 'n blou grenslaag ontstaan indien gekonsentreerde swaelsuur gebring word onder 'n weinig ferrichloried bevattende oplossing van die glikosied in ysasyn. Digitokse gee 'n karakteristieke blou kleur in die ysasynlaag, by gebondenheid aan 'n ander suiker byv. glukose soos 'n digilanidobiose gee dit geen reaksie nie. Met die kleurreaksie by die gesamentlike digilanidepreparaat het hulle 'n blou verkleuring van die ysasyn en 'n bruinrooi grensgebied in die swaelsuur gevind, wat aanleiding was tot die idee dat in die digilanide 'n mengsel van stowwe was. Dit staan nou vas dat die volgende kleur reaksies tiperend is.

Digilanide A	blou in ysasyn
”	bruin in swaelsuur
” B	blou in ysasyn
”	rooi in swaelsuur
” C	blou in ysasyn
”	bruin in swaelsuur.

Met 'n deur CLOETTA gemodifiseerde metode van die Keller-Kiliani reaksie gee die aglukone die volgende:

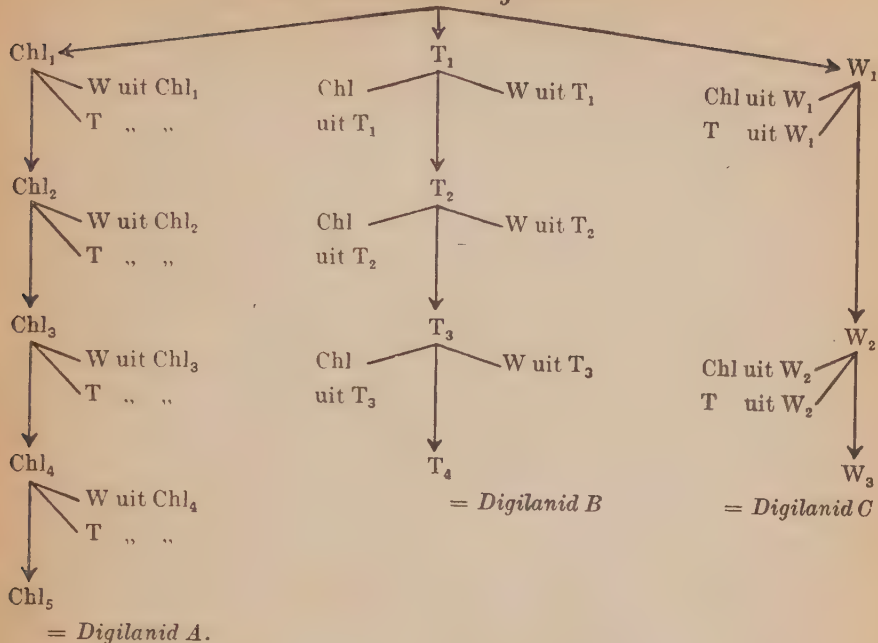
Digitoksigenine (aglukon van Digilanide A)	grasgroene kleur
Gitoksigenine (” ” ” B)	dieprooi ”
Digoksigenine (” ” ” C)	goudgeel tot goudbruine kleur.

Deur die verskillende stowwe in water, chloroform en methanol respektiewelik deur verskillende oplosbaarheid te skei en in ieder geskeie porsie die Keller-Kiliani reaksie te doen, is die volgende skema waarin die verloop van die skeiding te sien is, aangegee.

Hierin is drie fraksies te onderskei:

1. Chl_1 : die in chloroform opgelosde gedeelte,
2. W_1 : die in water opgelosde gedeelte en
3. T_1 : 'n taaie tussenlaag wat aan die glaswand bly hang na die chloroform water skeiding. Die só verkrygte T_1 wys met die Keller-Kilianise reaksie die diepste rooi; swakker is dit by W_1 en swakste by Chl_1 . Ieder porsie was verder gefraksioneer en ieder keer die Keller-Kiliani reaksie uitgevoer, die resultaat was die volgende.

Gesamentlike Digilanide



Digilanid A was hoofsaaklik in die chloroform laag gevind (Chl), Digilanid C in die waterlaag (W) en Digilanid B in die tussenlaag (T), egter almal nog in onsuivere vorm; 'n 4 × herhaalde bewerking van die chloroform laag het 'n byna suiwer Digilanid A fraksie gelever, 'n 3 × herhaalde bewerking van die tussenlaag T het Digilanid B gegee en 'n 2 × herhaalde skeiding van fraksie W 'n sterk gesuiwerde Digilanid C stof. Hierdie skeiding was nodig om chemies hulle samestelling te kan vasstel en om hulle fisiese eienskappe (oplosbaarheid, verhouding tot verskillende oplosmiddele) te bepaal.

Die só geïsoleerde stowwe of rein glikoside is genoem Digilanid A
 „ B
 „ C

Deur kwantitatiewe bepaling van die aparte komponente in die isomorfe digilanide is die volgende verhouding vasgestel:

Digilanid A	47%
Digilanid B	17%
Digilanid C	36%

Laasgenoemde deur sy later bekend geworde besondere struktuur het die naam Cedilanide verwerf.

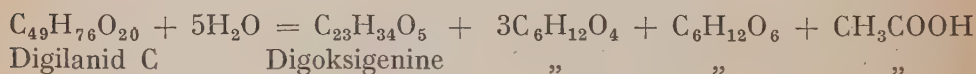
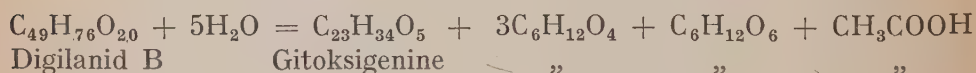
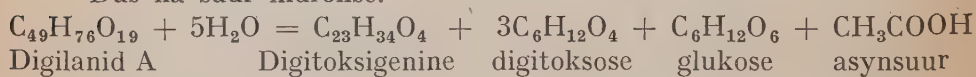
Digilanid A het dieselfde kristalvorm as die gesamentlike

preparaat. Die chemiese formule kom te staan op $C_{49}H_{74}O_{19}$. Die suur hidrolise lewer 38.2% van die aglukon (Digitoksigenine $C_{23}H_{34}O_4$) op en 28.9% Digitoksose. In die digilanide A is verder nog 'n asetielgroep geïsoleer na sagte alkaliese hidrolise.

Digilanide B het dieselfde kristalvorm as die andere. Die formule hiervoor gevind is $C_{49}H_{76}O_{20}$, wat by suur hidrolise die aglukon gitoksigenine $C_{23}H_{34}O_5$ in 38.7% gee. Ook hier is 'n asetielgroep voorhande.

Die kristalle van Digilanide C is nie van sy verwante te onderskei nie. Dig. C is van die drie die moeilikste oplosbaar in water, maar wys in sy verdere fisiese verskynsels geen groot verskil met Dig. A en B nie. Met sagte alkaliese hidrolise word net soos by Dig. A en B 'n asetielgroep vasgestel. Suur hidrolise gee vanuit die oorspronklike Digilanide C: $C_{49}H_{76}O_{20}$, die aglukon digoksigenine: $C_{23}H_{34}O_5$ in 38.9% en digitoksose.

Dus na suur hidrolise:



Die aglukon van Dig. C (digoksigenine) is gemaklik oplosbaar in alkohol en methanol, maar in teenstelling tot gitoksigenine en digitoksigenine moeilik oplosbaar in chloroform. Die kristalle hiervan het 'n smeltpunt $220^\circ C$. Die kleur reaksie volgens Keller-Kiliani is vir alle drie aglukone dieselfde en verder is die identiteit van die twee deur polarisasie vas te stel.

Na die desasetilering van die digilanide glikoside kom die ensimatisiese werking tot stand. Die ensiem deur STOLL en KREIS digilani-dase, in teenstelling tot die in dig. purpurea voorkomende digipurpidase, genoem, bewerkstellig deur hidrolise die afsplitsing van 'n glukose molekule en bereik daardeur 'n produk wat reeds vroeër bekend was. Uit desasetiel-digilanid A word digitoksine verkry. Deur hulle latere werk het STOLL en KREIS die suiwer purpurea glikoside geïsoleer nadat die werking van die ferment digipurpidase voorkom was, soos in die metode van voorbereiding by Dig. lanata reeds aangegee. Die identifikasie van die suiwer digitalis purpurea

glikoside A en B met desasetiel-digilanide A en B het die belangrike skakel gebring en die sirkel van ondersoek gesluit, sodat die verhouding van die verskillende substansies, hulle afbraak produkte en ombouprodukte een vir een geleer ken is tot in sy chemiese struktuur en farmakologiese werking.

Die egte glikoside van *D. lanata* en *D. purpurea* het geblyk te verskil, altans wat digilanide A en B betref, deur die aanwesigheid van die asetiel groep by die *D. lanata*, wat by die *D. purpurea* ontbreek het; 'n analogie van die digilanid C was by die *D. purpurea* egter nie aanwesig nie.

Die gitaline wat vroeër uit die *D. purpurea* geïsoleer was kon nie van die mengsel van egte glikoside, wat deur die spesiale ekstraksie proses met uitsluiting van ensiem werking deur STOLL verkry was, afgeskei word nie. Dit is egter moontlik dat dit in die blare van *D. purpurea* tog aanwesig is in die vorm van 'n verbinding met meer suiker.

By Digilanide B kom na desasetilering en ensimatiese hidrolise die gitoksigenine te voorskyn. Die aglukone (genine) van Digilanide A en B is dus dieselfde as vir *Digitalis purpurea* glikoside A en B. Die egte glikoside onderskei hulself by *D. purpurea* alleen deur besit van 'n ekstra molekule glukose, by Digilanide deur 'n ekstra asetiel groep en 'n ekstra glukose groep. Die betekenis hiervan word later op nader teruggekom.

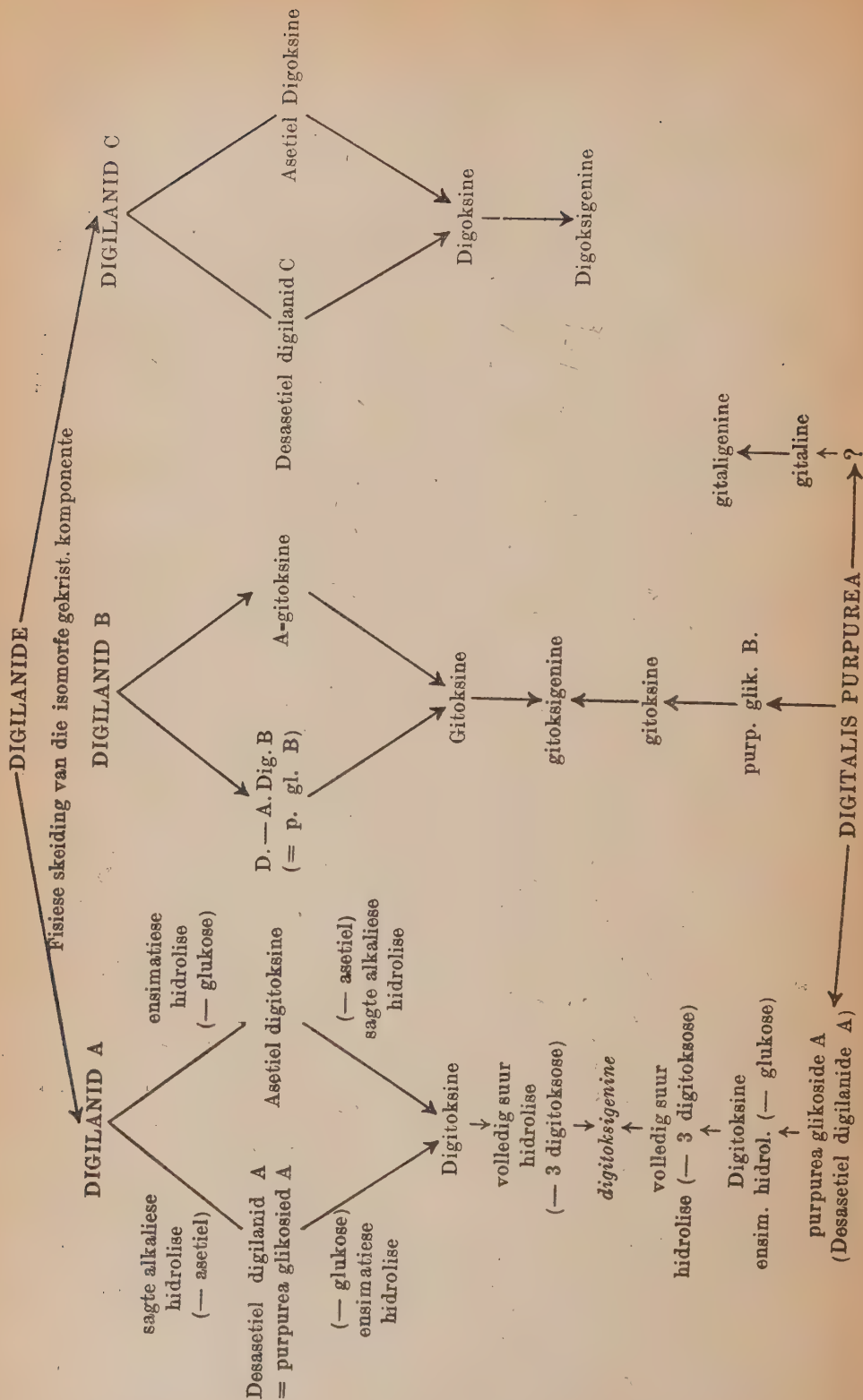
Alleen Digilanide C het sy soortgelyke in die *D. purpurea* nie teruggevind nie. Sy aglukon-digoksigenine is dieselfde as die van SMITH ¹⁴⁾ verkry uit *D. lanata* en as die by lanadigin van MANNICH, MOHS en MAUS ⁷⁾ geïsoleer. Reeds om sy aparte chemiese natuur en struktuur verdien Digilanid C nadere kennis-making.

In 'n oorsigs tabel van STOLL en KREIS is die geheele samehangende konstruksie van *Digitalis* groep en sy substansies saamgevat.

Die verskille tussen Digilanide A, B en C berus in die aglukon (genine) stamgedeeltes. Die glikoside bestaan almal uit 'n aglukon + suikerketting + asetielgroep. Die suikerketting is in al drie dieselfde, 3 digitoksosemolekules, 1 glukose molekule. Ook die asetielgroep is dieselfde. (Tabel 5. Schw. med. Wschr. 1937, Bl. 13.)

Die verskil in aglukone stel tot 'n belangrike gedeelte die verskil in hartswerking vas. Die aglukon is trouens die draer van die hartswerking en is hierom spesifiek net soos in die geweldig groot molekule van chlorofiel en haemin, die magnesium en yster res-

DIGITALIS LANATA.



pektiewelik spesifiek is alhoewel die werking en aktiwiteit pas dan bereik word as die bykomponente wat in albei dieselfde is, die porfinering en eiwit, toegevoeg word; die eindresultaat: die groot verskil in werking van hierdie twee molekules word deur die spesifieke kern bestem en bepaal (volgens STOLL en KREIS).

Van die orige aglukone van die op die hart werkende plant-aardige glikoside in die algemeen is die volgende bekend:

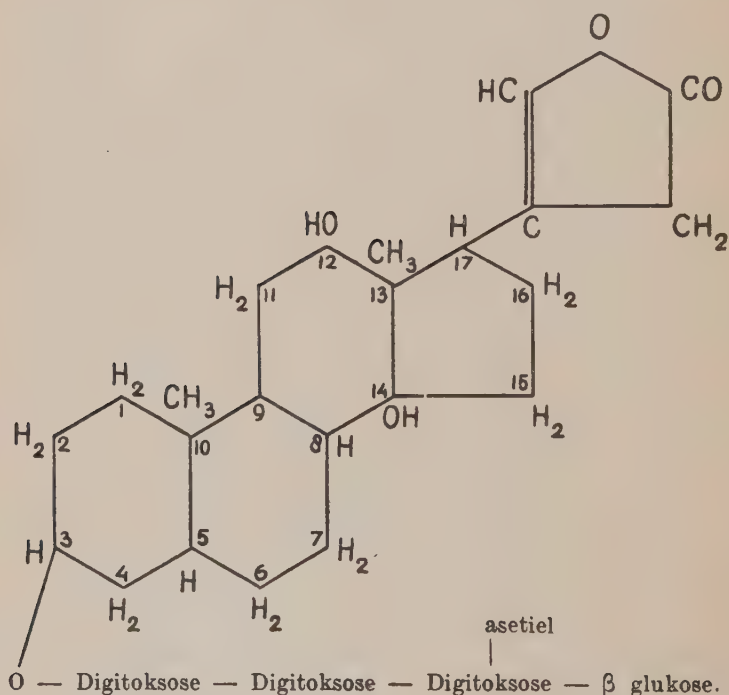
Ouabagenine	$C_{23}H_{34}O_8$
Strofantidine	$C_{23}H_{32}O_6$
Digoksigenine	$C_{23}H_{34}O_5$
Gitoksigenine	$C_{23}H_{34}O_5$
Digitoksigenine	$C_{23}H_{34}O_4$
Skillaridine A	$C_{24}H_{30}O_3$

Opvallend is uit hulle formules dat met uitsondering van Skillaridine almal dieselfde hoeveelheid C atome bevat. 'n Soort-gelyke koolstof bou is dus waarskynlik. Ondersoek na die werk-same gedeelte het aangetoon dat die vyfledige lakton ring met 'n dubbelverbinding by digitalis en strofantien noodsaaklik is. Die karakteristieke onderskeid in die bowe gemelde aglukone lê juis in die suurstof gehalte daarvan, toename van die aantal O atome in die molekule kan 'n groot verskil in werking verwek. Deur toename van die aantal O atome sou die werking sneller, die werkingsduur korter word; die werking op die sistole sou groter, die op die diastole geringer word en tenslotte sou die diure-tiese werking afneem. Ouabaine met 8 O atome sou so byv. sneller werking besit dan K-strofantien met 6 O atome.

Die plaas van die glikoside aglukone in die algehele chemie het 'n interessante nuwe aspek geopen. Deur die bekendwording van die chemiese struktuur van galsure sterines en seksuele hor-mone kon die volgende stap in die verklaring van die substansie gebring word. Deur die werk van JACOBS en ELDERFIELD ⁵⁾, WIELAND, TSCHESCHE ²⁶⁾ e.a. kon die ooreenkomst tussen galsure, cholesterine, seksuele- en bynier-hormone en aglukone aangewys word. Ook deur STOLL, HOFMANN en HELFENSTEIN is dit geluk om die eersgenoemde groep chemies om te werk in stowwe, wat ook van die aglukone kan verkry word. By die paddagif bufotaline, wat ook 'n hartswerking besit, kon WIELAND, JENSEN en CHEN (WEESE ²⁷⁾ die waarskynlike samehang met die sterine nog nie bewys nie; wel is dit vir vitamien D geskied. Dit staan nou reeds vas dat die aglukone van die plant-aardige hart-glikoside met die

dierlike gevormde vitamine A, galsure en seksuele hormone tot die fisiologies belangrike sterine groep behoort. Die groot verandering in werksaamheid by geringe molekule veranderinge in die seksuele hormone, word by die aglukone nie so duidelik terug gevind nie. Soos alle aglukone van die hartglikoside reeks en die bowegenoemde dierlike en plantaardige sterine reeks, besit Digilanide C aglukon (digoksigenine) die siklo-penteno-fenantreen-skelet. Deur die werk van JACOBS, TSCHESCHE, SMITH, REICHSTEIN, MASON en HOEHN kan die volgende konstitusie formule waarskynlik geag word vir

Digilanid C.



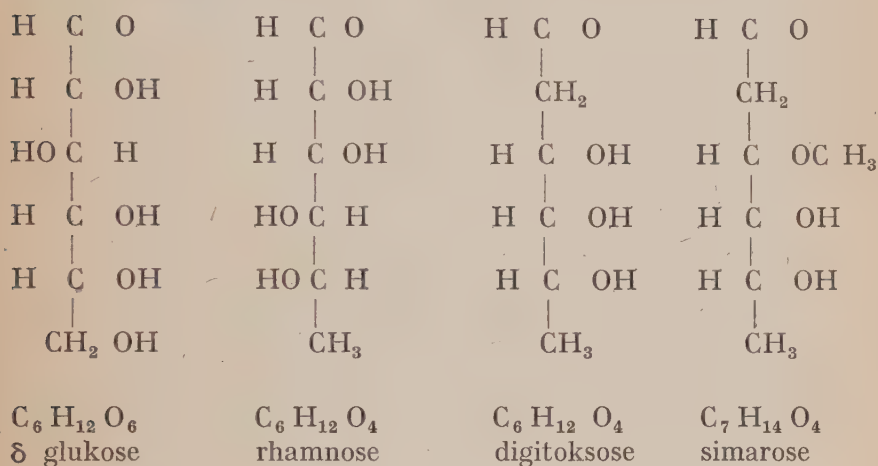
Digilanid C.

Aan C₁₇ heg dus die vyfledige laktonring karakteristiek vir digitalis en strofantien. Aan C₃ heg die suikerketting met aan die derde en buitenste digitoksose, die glukose molekule en die asetiel groep. Wat die aglukon onderskei van die andere aglukone is die hidroksiel groep by C₁₂. Wat die aantal O atome betref staan die aglukon digoksigenine ongeveer midde in die reeks hartglikoside.

Dit bevat 5 O atome, terwyl aan die een kant van die reeks die ouabagenine 8 O atome besit en aan die ander kant skillaridine slegs 3 O atome het. Digoksigenine het verder eweals die meeste aglukone 23 C atome in die molekule, die gewone sikliese bou en 'n oksilakton groep.

Die betekenis en belang van die suikerketting in die glikoside molekule het ook aandag geniet. Alhoewel die aglukone die eintlike draers is van die hartswerking, bewerkstellig die suikers daaraan vasgeheg, 'n sneller en ingrypende farmakologiese werking.

Die volgende suikers is in die hart glikoside bekend.



Digitoksose en sy metielester simarose is totnogtoe alleen in hartglikosides aangetref.

Die suikerketting word, soos reeds gemeld, deur die glikolitiese ferment heel gemaklik afgesplits. Die glukose en ander suiker bewerkstellig waarskynlik 'n snellere en betere resorpsie, juis deur die feit dat glukose 'n liggaamseie suiker is en die maklikste van alle suikers geresorbeer word (VERZÁR). Die vroeëre digitalis preparate het die volledige glikosied met sy suiker molekule nie bevat nie en was deshalb minder resorbeerbaar. In teenstelling tot die aanneemlike stelling, is die bekende uitblywing van die werking by strofantien per os toegedien moeilik te begryp, daar strofantien ook glukose bevat. Miskien soos STOLL voorstel word dit verklaar deur inaktivering, as gevolg van kombinasies van die aldehyd groep met organiese stowwe in die darm.

Die verklaring van die digitalis samestelling 8 jaar gelede en

die bekendmaking van sy chemiese struktuur en verwantskap met sulke belangrike, noodwendige en deur die liggaam self gevormde stowwe, as vitamine D, seksueel en bynier hormone, galsure en andere, het reeds 'n nuwe kyk gegee op die belang van die hartswerking, nuwe gedagtes gewek oor sy normaal fisiologiese en patoloog-fisiologiese werking. Reeds is daar gedagtes gaande oor die konstruksie van sintetiese hartversterkende stowwe, wat sig gemaklik in die liggaamlike biochemie kan inskakel. Oor die verhouding van die digitalis liggame met ander biochemiese stowwe is nog geen belangrike gegevens verkry nie. Die verdere chemiese verklaring van die digitalis liggame en die ontwikkeling van die biochemie sal nog seker oor hierdie verband en verhouding veel van sig laat hoor.

Soos reeds aangetoon in die voorafgaande gedeelte, vertoon die digitalis liggame chemies nou verwantskap met die sterine-groep. Hierin is dit die aglukon wat dit die duidelikste toon. Die aglukon besit soos die ander sterine liggame die karakteristieke 4-ring sisteem: ergosterin, galsure, seksuele hormone, bynierskors hormoon, cholesterine en andere dierlike sterines as bufotoksine (JACOBS ⁴), TSCHESCHE ²⁶, STOLL ^{17, 18}). Geen een van hierdie stowwe besit 'n hartswerking nie. Hiervoor is die intakte laktonring met een dubbele binding 'n noodsaaklike bykomstigheid. 'n Verdere eienaardigheid is die plaas van voorkeur van die hidroksiel molekule by C₃ en C₁₄; 'n sekondêre stelling van die 2e OH by C₁₆ verswak die werking (gitoksigenine), by C₁₂ versterk dit die werking (digoksigenine), terwyl hierdie 2 aglukone verder isomer is. Verder kom daar die glikosied spesifieke suiker digitoksose en by dig. lanata 'n asetiel groep daaraan geheg, die suiker het sy belang in die in water oplosbaarheid invloed en die glukose in die hegvermoë aan die hart. Die hegvermoë gee die liggame hulle terapeuties waardevolle spesifieke karakter, want hierna word dosering, die aantal en tussenperiodes van enkel dosisse per dag en die metode en duur van toediening bepaal (ROTHLIN). So byv. het Digilanid C tegelyk 'n sterk hegvermoë en word goed verdra en is daarom terapeuties so suksesvol.

Hoe ryker aan *glukose*, hoe groter die *kwantitatiewe* werking (ROTHLIN, SCHWEIZ, Med. Wschr. 70, 577, 1940). Dus by verandering van die chemiese struktuur verander die kwalitatiewe werking, by toename van glukose verander die kwantitatiewe werking. Alles tesame betoon dit die feit, dat geringe struktuur veranderinge groot verskille in werking kan veroorsaak.

Die volgende chemiese eienskappe kan dus genoem word:

- a. Die *Digitalis lanata* bevat van al die digitalis soorte die grootste hoeveelheid op die hart werksame glikoside per gewigs eenheid.
- b. In die *Digitalis lanata* kom drie glikoside voor, twee waarvan seer nou verwant is aan die digitalis *purpurea* glikoside en alleen deur 'n astiel groep in die molekule van hulle onderskei word.
- c. Die derde *D. lanata* glikosied, Digilanid C, is 'n aparte chemiese individu wat net soos die twee voorgenoemde 'n asetiel groep in sy molekule bevat, maar wat nie in enige van die ander digitalis soorte terug gevind is nie.
- d. Die aparte eienskappe van die Digilanid C word deur die chemiese bou van sy aglukon bewerkstellig (nl. die OH groep by C₁₂). Overigens bevat die glikosied dieselfde suikers in dieselfde verhoudinge as by die Digilanid B en C.
- e. Die aglukon bevat o.a. vyf suurstof atome in sy molekule, waardeur 'n farmakologiese werking meer soos van die strofantien dan van die digitalis *purpurea* verwag kan word.

Die chemiese oorsig meen seker nie volledig te wees nie, daarvoor sou nog veel meer plaasruimte nodig gewees het; dit gee egter 'n indruk oor die interessante nuwere chemie van die egte hartglikoside.

LITERATUUR

1. CLOETTA: Arch. f. exper. Path. 112. 261. 1926.
2. BIJLSMA e.m.: De Digitalis. Den Haag 1938.
3. DAFERT en LASCH: Pharm. Acta Helv. 79. 1926.
4. JACOBS: Physiologic Rev. 13. 222. 1933.
5. JACOBS en ELDERFIELD: J. Biol. Chem. 100. 671. 1933.
6. MAGNUS-NEUKIRCH: Die Digitalis und ihre therap. Anwendung. Berlin 1923.
7. MANNICH, MOHS en MAUSS: Arch. Pharmaz. 268, 453, 1930.
8. MASON, en HAEHN: J. Am. Chem. Soc. 60. 2824. 1938.
9. PERROT, BOURCET en RAYMOND-HAMET: Bull. Sci. pharmacol. 38. 716. 1931.
10. REICHSTEIN: Helv. Chim. Acta 20. 953. 1937.
11. SCHMIEDEBERG: Arch. f. exper. Path. 3. 16. 1875.
12. SMITH: J. Chem. Soc. Lond. 508. 1930.
13. — J. Chem. Soc. Lond. 2478. 1930.
14. — J. Chem. Soc. Lond. 23. 1931.
15. STOLL en HOFFMANN: Ein Gang durch die biochem. Forschungsarbeiten. Springer (1933).
16. STOLL: Chemiker Zeit. 76. 773. 1935.
17. — Schweiz. Med. W.schr. 67. 855. 1937.
18. — Schweiz. Med. W.schr. 68. 3. 1938.
19. — Schweiz. Med. W.schr. 70. 594. 1940.
20. STOLL en KREIS: Verh. Schweiz. Naturforsch. Gesell. 435. 1932.
21. — Munch. Med. W.schrift 19. 723. 1933.
22. — Helv. Chim. Acta 16. 1049. 1933.
23. — Helv. Chim. Acta 18. 120. 1935.
24. STRAUB: Neuere Digitalis Forschung. Thieme 1929.
25. STRAUB en KREHL: Dtsch. Med. W.schrift 279. 1919.
26. TSCHESCHE: Angew. Chemie 739. 1934.
27. WEESE: Digitalis. Leipzig 1936.
28. WINDAUS: Arch. f. exper. Path. 135. 253. 1928.

HOOFSTUK II.

FARMAKOLOGIE.

Die farmakologie van Digilanide C is natuurlikerwys gekoppel aan die van digitalis purpurea en kan in sy vergelyking alleen gesien word in die lig hiervan. Die aard van werking is dieselfde. Ons kan hoogstens tog 'n digitalis werking verlang; dit is alleen die graad of intensiteit hiervan wat die belangrike verskil meebring en wat in die kliniek die deurslag kan gee vir sukses. Die farmakologie van digitalis purpurea vorm dus die agtergrond vir die vergelyking.

Resorpsie. Dit is vir die kliniese werking van groot belang. Bekend genoeg is die feit dat om gelyke werkingseffek te verkry die perorale dosis meestal veel groter moet wees as die parenterale. Die maag-darm resorpsie bring groot verlies mee. By die kikker kan vir stofantien 'n 40 x groter dosis per os toegedien word, vir digitaleïn in 'n waterige oplossing 36 x groter. Die alkoholvrye preparate vertoon die ongunstigste verhouding, byv. Infus. digit. per os toegedien 1/30e werksaam (LEWISSON, WEESE⁸⁸). By ratte kan geen stofantien werking peroraal vasgestel word nie (HATCHER⁵⁰). By honde en katte, wat vrywel gelyke resorbeerkrigte as die mens toon, is die volgende gegewens verkry.

TABEL VOLGENS FROMHERZ EN WELSH (WEESE⁸⁸).

	min. let. dosis per os % groter as intraveneus
Digaleen	50%
Gesamentlike Glikoside	40
Gitaline	35
Digitoksine	28
Gitoksine	75
Digitoksigenine	600-400
Gitoksigenine	1600

Oor die farmakologie van Digilanide het ROTHLIN⁷²) as farmakologiese medewerker van die chemicus STOLL, die eerste gewerk.

In 42 proewe vind hy dat peroraal 2 x soveel nodig is vir hartstilstand as intraveneus, wat in vergelyking met ander glikoside heel gunstig is en 'n goeie enterale resorpsie aandui. SVEC ⁸⁶⁾ het per duodenum-sonde-toediening 'n buitengewoon goeie resorpsie gevind: die enterale dosis was in meeste gevalle vrywel gelyk aan die HATCHER (intraveneuse) dosis; 0.6 mgr. was in ieder geval dodelik. Hy vind net soos ROTHLIN tenslotte dat die minimale letale enterale dosis 2 x so groot as die intraveneuse dosis is. Die resorpsie geskied snel, na 14 uur is $\frac{3}{4}$ geresorbeer. Uit die werk van v. ISSEKUTZ ⁵⁸⁾, GOTTLIEB en OGAWA ⁴²⁾ is dit duidelik geword dat digitalis alleen vanuit die dunne darm geresorbeer word. Maag resorpsie vind alleen plaas, indien 'n groot hoeveelheid alkohol as oplossingsmiddel toegevoeg word; soos bekend word alkohol vry snel deur die maag geresorbeer. In die dik darm kon GOTTLIEB en OGAWA ⁴²⁾ geen glikoside aantoon nie. Hierdie verhouding eis natuurlik 'n goed funksionierend darm; stuwling in die vena porta gebied (regs versaking) het die resorpsie duidelik verminder (OGAWA). Hier is die resorpsie stoornis deel van die algehele stofwisselingsstoornis van die gestuwde hartpasiënt. CLOETTA en FISCHER ¹⁹⁾ e.a. kon aantoon, dat die fermente van maag en darm geen afbrekende invloed op die glikosied het nie H en OH ione tas die glikoside egter wel aan, maar op 'n vir die verskillende stowwe seer uiteenlopende mate wat selfs nihil kan wees. Hoogstens besit die maagsuur 'n klein invloed in hierdie rigting. Vir strofantien K het die suur en alkali 'n sterk werkingsverminderende effek. Volgens v. ISSEKUTZ, NYARY en ROTHLIN het die lewer geen afbrekende werking op glikoside nie.

In die bloed word digitoksine en lanadigine aan serum eiwit gebind; die ander digitalis purpurea glikoside en strofantien is vry aanwesig (HOEKSTRA). Lanata Glikoside IV (MANNICH, MOHS en MAUS) en Digitonin is aan die cholesterine-lesitine fraksie gebonde (HOEKSTRA). Die eliminasië is vir die gebonde en vrye, vrywel ewe snel. Sowel vir die bindingssnelheid as vir die verdeling in die organe is daar vir die verskillende digitalis preparate alleen graduële verskille (WEESE ⁸⁸⁾, ROTHLIN ^{73, 74)}. Volgens WEESE ⁸⁸⁾ word by nie-toksiese-dosis direk na die intraveneuse inspuiting geen glikosied teruggevind nie, m.a.w. daar vind geen sirkulasie van digitalis plaas nie; dit word direk in die orgaan-kapillêre stelsel vasgelê. Na een orgaan passage word die veneuse bloed dus vry van glikosied. In grotere, toksiese dosisse word die opgaar moontlikhede oortref en kom dit wel deur tot 'n tweede

of derde sirkulasie. Die opvatting van FISCHER en CLOETTA ¹⁹⁾ oor die bindingsmeganisme aan die organe het veel verduidelik en aanskouelik gemaak. Ten eerste sou daar die membraan fase wees, waarin die diffusie of adsorpsie plaasvind. Tydens hierdie fase is die glikosied alleen reversibel gebonde; dit kan weer uitgewas word. Na ongeveer 30 sekonde vind 'n chemiese reaksie plaas, wat die glikosied irreversibel aan die orgaan bind. Die duur van hierdie fiksasie fase hang af van die sterkte van die glikosied en word korter namate die glikosied in hoër konsentrasie voorhandig is. Tydens die membraan- en die grootste gedeelte van die fiksasie-fase, vind geen dinamiese werking op die hart plaas nie. Hierdie tyd word gereken as latente periode; daarop aansluitend volg die werkingsperiode.

Die werkingssnelheid styg met die glikosied konsentrasie tot op 'n grens (WEESE ⁸⁸⁾, ROTHLIN ^{71, 72, 73)}). Die invloed van elektriese lading en oppervlakte spanning skyn geen parallel in die werking van die glikosied te hê nie (CLARK ^{16, 17)}). Wel egter word 'n parallel gesoek met die diffusie snelheid (FISCHER). Van die ingewikkelde chemiese prosesse wat die digitalis self ondergaan en veroorsaak, is niks seker nie. Die volgende teoretiese samevatting van RIESSER en NEUSCHLOSS ⁷⁰⁾ gee hiervoor 'n idee: lae konsentrasies verhoog die uitsetting van die sarkoplasma en verbeter daardeur die stofwisseling sodat 'n meer energieke kontrakisie verkry word; hoë konsentrasies gee die teenoorgestelde werking. n' Chemiese reaksie met die hartspier is wel die meeste wat met sekerheid gesê kan word, maar met welke substraat dit gebeur is ewemin met sekerheid uit te maak. Laasgenoemde is wel van belang, daar die kliniese ervaring leer dat die uitgeputte chronies insuffisiënte harte tenslotte geen digitalis effek vertoon nie. Hier het dus 'n chemiese verandering plaasgevind, wat die binding of die werking verhinder. 'n Glikoside binding is waarskynlik weëns die gemaklike binding wat digitalis vertoon met die hartspier in lewende, dooie of poedervorm. HEYDEN ⁵¹⁾ en EDENS ^{28, 29)} stel die gebrek aan hartspier tonus as oorsaak voor. Klinies reageer sulke pasiente meer op digitalis na koffeïne gebruik. By beri-beri duiwe vind WENCKEBACH (WEESE ⁸⁸⁾ 'n normale glikosied binding maar abnormale werking. WEESE en ROTHLIN het die verhouding tussen gesamentlike dosis en elektiewe hart dosis in 'n hart-long preparaat nagegaan. Die volgende tabel is ontleen uit WEESE ⁸⁸⁾.

Glikosied	Dodelike dosis by		Dodelike effektiewe		kwosiënt	
	intrav. inf. (Hatcher)	in mgr/kg kat.	dosis (Hart-long	preparaat)	%	%
			mgr: 5 gr. hart			
	Weese	Rothlin	Weese	Rothlin	Weese	Rothlin
Digitoksine	0.33	0.42	0.0207	0.04725	6.25	11.1
Digilanid		0.34		0.04185		11.8
Digoksine		0.285		0.0405		12.0
g strofantien	0.1	0.102	0.009	0.00855	9.0	9.0
Skillaren A		0.145		0.0144		9.5
Skillaren B	0.105	0.103	0.007	0.0108	4.36	10.4

Hieruit blyk dat hoogstens 12% van die geresorbeerde glikosied in sy benodigde dosis deur die hart verbruik word, wat 'n opvallend klein persentasie is. Hierdie verhouding blyk uit die syfers van ROTHLIN ^{71, 72, 73}) vir die verskillende hart glikoside vrywel gelyk te wees (9—12%). Met uitsondering van longe en bloed word digitalis deur alle andere organe vasgehou. ROTHLIN ^{71, 72}) vind die volgende verhoudings in % verbruik: Hart 10%, Buikorgane 40%, Spiere en ander dele 50%. Dit gee 'n relatiewe verbruik per gewigseenheid van Hart 37, Buikorgane 4.5, Spiere 1. Vir Digilanid vind ROTHLIN dat die hart 11.3% verbruik en verder dat per kilogram die hart 27 x soveel verbruik as die gesamentlike dier. Die kardiotoniese werking kon hy by 'n verdunning van 1/2.000.000 aantoon.

Die gewone spiere bind relatief ongeveer 1/24 van wat die hartspier doen. Die niere bind net soveel as die hart. Die oedemateuse lewer bind meer dan die normale. Die verdeling van die glikosied in die verskillende organe hang van die deurbloeding af. Hiervoor bly die hart weëns sy sentrale posisie altyd aan die gunstigste stelling, resorpsie vind hier deur endokard, maar meeste deur miokard plaas. Sy aandeel (9—12%) moet die hart direk verbruik, wat verby is gaan daarvoor verlore, die terugstromende bloed is reeds sonder glikosied (WEESE ⁸⁸, LENDLE ⁵⁹, HAFERKORN ⁴⁸).

Volgens WEESE ⁴⁴) geskied die hartbinding in verhouding tot die bloed konsentrasie en die tydsduur wat dit beskikbaar gestel word; om die laaste rede is dit belangrik om digitalis intraveneus langsaam in te spuit. Die langsame aanbieding wat deur darm resorpsie geskied, is van dit standpunt beskou optimaal. Die

konsentrasie is natuurlik laer, maar volgens WEESE is die duur van gebruik die belangrikste. Hierdie gedagte word deur WEESE ook benut om gedeeltelik te kan verklaar, waarom insuffisiënte, gedilateerde en gehipertrofeerde harte op digitalis reageer en normale nie. By die patologiese is die resorpsie oppervlak groter en die deurstroming langamer, sodat die hart beter kans het om die volledige persentasie te gebruik. DIECKHOFF het kan vaslê, dat reeds die suiwere hipertrofie, onafhankelik van ieder sirkulasie verandering, tot 'n sensibilisering vir digitalis glikoside voer. Dus volg met die hipotese van WEESE dat daar is:

1e. 'n verhoogde chemiese gevoeligheid deur die hipertrofie, en

2e. 'n verhoogde verbruik deur betere uitbuiting van die harte-bloed.

Die hegtingsvermoë.

Dit is vir die digitalis glikoside en aan die verskillende organe heel verskillend. Digitoksine vertoon die grootste hegtingsneiging en wel aan die hart (LENZ ⁶⁰) e.a.). Alle aglukone inteendeel is maklik uitwasbaar met swakke hegtingsvermoë (LENZ). Soos in die chemie gedeelte opgemerk, kan die aglukon nie heg of opgeneem word nie; hierdie eienskappe berus op die glikosied struktuur. Van groot belang is ook die vorm van toediening, byv. digitalis infuus heg nie so sterk as gekristalliseerde digitoksine nie (GARCAWY, LANDAU en de GIACOMI ⁴⁰). ROTHLIN ⁷²) gee in volgorde van hegtingsvermoë: Digitalin (digitoksine) → Digilanid → Digoksine.

Van die digilanid komponente is die hegvermoë van Digilanid C die sterkste; dit kom na aan digitoksine. Die kat-eenheid bedra vir Digilanid A 0.38 mgr./kg., Dig. B 0.40 mgr./kg., Dig. C 0.28 mgr./kg; die hegvermoë staan in verband met die kumulasie verskynsel (ROTHLIN ⁷²).

Die afbraak geskied in die plant deur fermentatiewe hidrolisering en afsplitsing van suiker. In die liggaam gebeur dit ook; reeds egter word die liggaam beskerm deur verseping van die laktonring, waardeur dit sy werking verloor (JACOBS, ELDERFIELD). Die afbraak geskied in die hart en skeletspiere. Die aard van die fermente is nog onbekend.

Onder kumulasie was vroeër verstaan die sterker wordende digitalis werking by langdurige toepassing, waar dieselfde dosis met die res van die vorige, verskynsels van toksisiteit verwek (FRAENKEL ³⁴, ³⁵), HATCHER ⁵⁰). Galeniese preparate kumuleer

minder as suiwer ekstrakte. Digitoksine kumuleer die sterkste, die infuus van digitalis lanata seker een van die minste. Die volgende tabel uit WEESE ⁸⁸⁾ gee 'n oorsigtelike vergelyking (iets gewysig).

% minimum letale dosis nog aanwesig na

Stof	Dosis in % M.L.D.	24 uur	48 uur	5 dae	10 dae	20 dae	Skrywer
Digitoksine . . .	55	52	—	46	38	17	Straub
Digitoksine . . .	50	29	41.5	32.2	—	—	Gold
Digitalis folia . .	66	62	—	45	25	—	Straub
Inf. purpurea . . .	50	36	34.5	31	17.3	—	Esveld
Inf. lanata . . .	50	2.3	3.8	—	—	—	Esveld
Lanadigin . . .	50	—	18.0	—	—	—	Hoekstra
g. Strofantien . .	76	24	—	—	—	—	Straub
k. Strofantien . .	50	21	9	—	—	—	Okushima

Veral is hier te let op die gunstige verhouding van Inf. lanata tot Inf. purpurea (v. ESVELD ³³⁾). Van die Digilanid komponente kumuleer volgens HEUBNER en NYARY ⁵²⁾, Digilanid C die sterkste. Van die organe is die hart die enigste wat kumuleer. Die kumulasie begrip is volgens FROMHERZ en BAUER ³⁸⁾ verkeerd; daar sou alleen 'n summasie van die werking wees en nie 'n chemiese kumulasie nie, en is te wyte aan miokard beskadiging (BAUER ^{1, 2)}, BUCHNER ^{12, 13, 17)}.

Die toksiese byverskynsels by digitalis gebruik word gewoonlik klinies as kumulasie verskynsels opgevat, wat eintlik onjuis is. Wat praktikusse meestal as kumulasie beskou is egter of oordoseringsverskynsels of ongewenste byverskynsels by besonder daarvoor gevoelige persone. Dit is byverskynsels, wat by normale dosering en normaal reagerende persone so gering is, dat hulle op die koop toe geneem kan word; met die werksaamheid van die middel het hulle meestal niks te maak nie (TAEGER en SEIFERT ⁸⁷⁾).

Die kardio-sirkulatoriese werking.

Uit die werk van STRAUB ⁴⁴⁾, HEFFTER, CUSHNY ²⁴⁾, LENDLE ⁵⁹⁾ is die farmakologiese werking op die hart as volg saam te vat: versnelling van die sistolie deur versterking van sy spanningskrag en versnelling van die verslapping. As gevolg word die sistolie ten gunste van die diastolie verkort; eers na hoë dosisse word die hartslag snelheid beïnvloed en daarna volg pas die ritme

stoornisse. Dinamies gesien is die werking van digitalis 'n verandering van die kontraktiliteit van die hartspier beide in snelheid en graad en 'n verandering van die verslapping ook in snelheid, en graad. Hieruit is ontnem, dat die aanspanningstyd en krag d.i. die isotoniese, en die uitdrywingstyd en krag, d.i. die isometrie, word versnel en verhoog; dit wat die sistoliese werking betref. Die diastoliese werking veroorsaak 'n snellere verslapping van die hartspier en 'n langer duur van die rusperiode (STRAUB⁸³), CLARK¹⁶), WIGGERS en STIMSON⁹⁰). Die hartslag verlangsaaming sou deur die sinus caroticus as gevolg van hoë bloeddruk, deur die vagus geskied; dat dit egter nie die enigste oorsaak is nie, word deur KOCHMANN, GOTTLIEB en MAGNUS eksperimenteel aangetoon en kan ook in die kliniek telkens waargeneem word (EDENS⁴⁴).

Die toniese stilstand by digitalis vergiftiging het 'n wesentlike verskil van die versterkte sistolie na digitalis (RHODE, GOTTSCHALK, WEIZSÄCKER⁸⁹). SCHÄFER⁷⁸) kon aantoon dat gedigitaliseerde harte groter weerstand teen vermoeidheid vertoon; 'n profilakties gedigitaliseerde hart byv. kon by 4 belastingsproewe 'n minuut-volume van 170 k.s. bereik, terwyl 'n kontrole hart onder dieselfde omstandighede maar 50 k.s. minuut-volume kon behaal. Ook WEESE en DIECKHOFF⁸⁸) kon aantoon, dat gedigitaliseerde harte 'n groter kragsontplooiing, 'n geringer vermoeibaarheid en 'n langer lewensduur besit as onbehandelde harte. Hiermee kan gepaard gaan die opmerking van CLOETTA¹⁸), dat die hart hipertrofie by kunsmatig veroorsaakte aorta insufisiensie, geringer is, indien profilakties digitalis toegepas word as by die kontroles. Hier is dus herhaaldelik aangetoon, hoe digitalis alle soorte van harte wat teen 'n verhoogde weerstand moet werk, versterk.

Nou verbonde aan die spier versterking is die invloed op die prikkel-ontstaan, -geleiding en -gevoeligheid, die drie onafskeidelike eienskappe van die hartspier (EINTHOVEN en HUGENHOLTZ, DE BOER, SCHELLONG, LEWIS en DRURY (Literatuur by DE BOER⁵)). Die beïnvloeding van die hart ritmiek en slag frekwensie geskied:

1. direk deur werking op die gebiede waar homotope en heterotope prikkels ontstaan, d.w.s. die hartspier van voorkamer en kamer, en die geleidingsstelsel, en

2. indirek deur middel van die ekstra kardiale senusstelsel, vernameklik die vagus.

Die direkte werking soos aangetoon deur DE BOER en CUSHNY

bly bestaan na uitskakeling van die vagus. Die ontstaan van heterotopie ritme, ekstrasistolie en bigeminie is reeds bekend (BOHM, ROTHBERGER EN WINTERBERG). Volgens EDENS ²⁹⁾ kan digitalis twee uiterstes veroorsaak. Dit kan ekstrasistolie sowel verwek as onderdruk in voorkamer, geleidingssisteem en kamer. By die direkte werking sluit die indirekte oor die vagus aan waardeur die gesamentlike effek van 'n bradikardie so opvallend is by gedigitaliseerde harte. Vervolgens is die verlangsaaming van die prikkelgeleiding met sy kenmerkend langere elektrokardiografiese P.Q. afstand 'n sleutel tot die sukses van digitalis by aritmie, waar digitalis nie die menigvoudige prikkel-ontstaan in die voorkamer onderdruk nie, maar alleen op die geleiding hiervan 'n rem sit en sodoende die kamer van sy ongeduldige leiertye verlos. Hierdie werking tree ook in, voordat 'n vagotropiese werking te sien is; dit sou weer 'n direkte werking veronderstel (LEWIS, DRURY EN ILIESCU '21 ⁶³⁾ op geleidings sisteem en kamer, verlengde P.Q., verbrede Q.R.S. Soos JUNKMANN aangetoon het geskied ten eerste 'n verlenging van die refraktêre fase in die geleidings sisteem, daarop volg pas die absolute bemoeiliking en verlenging van die geleiding. Dit is die grondslag vir die ontstaan, eksperimenteel van die periodieke variasies (CUSHNY) en klinies die Wenckebachse periodes, waar die A. V.-interval steeds langer word, totdat tenslotte 'n kamerslag uitval.

Daarby kom die digitalis invloed deur bemiddeling van die vagus. Ritme stoornisse soos half ritme en ander blok verskynsels is verdere gevolge van hierdie werking op die geleidings sisteem en op die verlenging van die refraktêre fase van die kamerspier.

In verband met die invloed van digitalis op die hart is die elektrokardiografiese veranderinge noemenswaard, daar dit totnogtoe die fynste bemiddelaar vir ons kennis van die hartspeerwerking is. MINES 1913 en DE BOER 1919 het op hierdie gebied veel suiwer verklarings gebring. Die veranderinge wat in die E. K. G. kan optree word beïnvloed deur ekstrakardiale invloed (bloeddruk, vagotonie, hormone), terapeutiese verbetering en digitalis vergiftiging. Soos DE BOER ⁵⁾ reeds voorgestel het kan die difasiese kurve, soos ontstaan uit die versmelting van die twee monofasiese kurwes (MINES EN GARTEN, HOFMANN), 'n verbrede R golf aanwys by verswakte hartspeerwerking, wanneer die twee komponente-monofasiese kurwes deur verlangsaamde intraventrikulêre geleiding van mekaar verskuif. Inteendeel kan (sien later kliniese gedeelte geval J. P.) juis 'n verbrede kompleks as gevolg van

vertraagde geleiding (insufficiënsie van miokard, geleidingsstoornis, slegte bloed voorsiening, toksiese invloed) deur digitalis werking verdwyn en 'n geheel normale kompleks te voorskyn tree. Die patologiese verandering van ST en T as gevolg van anoksemie (DIETRICH 1933 ²⁶) kan deur digitalis werking verbeter word ten eerste deur pols verlansaming en ten tweede deur direkte hartspier werking, met as gevolg betere bloed toevoer.

Die verandering in die T golf (NICOLAI en SIMON, COHN ^{20, 21}), PARDEE), wat negatief sou word by digitalis vergiftiging, is wel te sien na digitalis behandeling met verbeterde hartswerking. Dit toon sig deur verhoging of spitswording by patologies veranderde vorme. Toksiese verkleining en selfs negatiewe vorme is gesien en selfs 'n verkleining van die geheele kompleks. Belangrik alhoewel nie baie gesien nie is die verlenging in die Q. T. interval. Dit is pas in 1931 deur CHEER, 1932 deur CHEER en DIEUAIDE ¹⁵) en in kliniese studies deur FRIDERICIA ³⁸) HEGGLIN, TER HORST ⁵⁶) e.a. met die juiste waardering na vore gebring. Dit is in sy kliniese betekenis as teken van miokard insuffisiënsie hoogs belangrik. SAITO 1933 kon aantoon, dat die verkorting hiervan as eerste aanduiding van 'n digitalis werking optree en verder, dat vagus prikkeling alleen 'n verlenging tot stand sou bring. Dit dui reeds weer 'n direkte hartspier werking aan.

LEVINE en CUNNINGHAM (WEESE ⁸⁸) kon by geïnfundeerde katte die volgende volgorde van toksiese verskynsels vasstel:

Eerste ekstrasistolie	48%	} van die minimum letale dosis.
Ventrikulêre automasie	70%	
Totale Blok	80%	

PLANELLES en WERNER (1922) vind ekstrasistolie na 54% M.L.D. by digitoksine, strofantien, gitaline, skillareen. SCHLEUSING 1933 vind by strofantien ekstrasistolie, optredend na 14.6—45.8% M.L.D.

V a a t w e r k i n g.

REIN (1931 ⁶⁹) se ondersoek in verband met hartswerking en harteurbloeding het aangetoon dat laasgenoemde nie soos altyd voorgestel van die diastoliese aortadruk nie, maar met die hartswerking self in verband staan. EDENS ^{28, 29, 30}) se kliniese werk het die idee reeds ondersteun. Van die veel en teenstrydige berigte oor die invloed van digitalis op die koronaria, is dit waarskynlik

alleen die geringe spasmiëse werking deur middel van vagus prikkeling wat 'n direkte werking uitoefen, wat vry vasstaan. Wel kom daar 'n belangrike verandering in die koronaria deurbloeding deur middel van die versterkte hartswerking te voorskyn. Hierop word later in die kliniese gedeelte nader op ingegaan. Ook op viserale en perifere vate is die direkte werking van digitalis minimaal.

Die uitgebreide literatuur en eksperimentele opgawes is in die monografieë van WEESE ⁸⁸⁾, LUTENS ⁶⁷⁾, CUSHNY ²⁴⁾ e.a. te vind.

Bloeddruk verandering.

Die aanvanklike aanname van 'n verhoging van die bloeddruk is die laaste 10 jaar telkens weerspreek. Op kliniese gebied het HOCHREIN en LECHLEITNER, BÖGER en DIEHL ⁶⁾, GILBERT en FENN, geen verhoging, selfs verlaging gevind. Indien 'n drukverhoging plaasvind kan dit alleen aan die verbeterde hartspier werking met sy grotere slag en minuut volume toegeskryf word, nadat die vaat reaksies en tonus, wat so nou verbonde is met die bloeddruk reëling, uitgeskakel of gelykgestel is.

By die hoogdruk-stuwing waar die opstapeling van koolsuur in die bloed, 'n prikkeling van die vasomotoriese sentrum veroorsaak met as gevolg die hipertensie, kan die hoë bloeddruk na digitalis behandeling afneem, deurdat die koolsuur beter verwyder word, en daardeur die extra prikkeling van die vasomotoriese sentrum ophou. Van groot farmakologiese en kliniese belang is die verhouding tussen en die verandering in slag en tydvolume, sirkulasie snelheid en bloed volume. Om die verandering in die een reg te waardeer is dit nodig om die andere ook daarby te bereken, daar die hartfunksie nie alleen van die spierkrag, maar gedeeltelik van die hoeveelheid aangebode bloed, die snelheid van die sirkulasie, die tonus van die arteriole en ander fisiologiese faktore samehang. As gevolg van hierdie inmekaar grypende werking en samehang het die goeie waardering van die ondersoek oor die slag en tyd volume moeite ondervind. So het die werk van COHN en STEWART (^{28/29} ²²⁾, DOCK en TAINTER (1930 ²⁷⁾, GRASSMANN en HERZOG (1932), HARTH en BONSMAN (1932), BÖGER en DIEHL (1933) alleen geleer dat normale harte op 'n terapeutiese dosis van digitalis nie reageer nie. By insuffisiëntie harte met 'n verhoogde werkskrag, na 'n aanvanklike daling van die slag en minuut volume, kom dit op die duur tot 'n vergrote omset.

Wat die sirkulasie snelheid betref kan in algemene sin gesê

word dat 'n verlangsaming hiervan dan volg, wanneer daar 'n verswakking van die hartspierkrag met as gevolg stuwling in die long kapillêre opgetree het.

As 'n belangrike kliniese maatstaf, alhoewel gedeeltelik, (sien kliniese deel) is dit ook geyk vir die meting van die digitalis effek. Daarby kom die bepaling van sirkulasie-koëffisiënt

$$\text{sirkulasie koëffisiënt} = \frac{60 \times \text{sirkulerende bloed volume}}{\text{sirkulasie tyd}}$$

Volgens die gegewens het WOLLHEIM en LANGE ⁹³) by 600 gevalle waargeneem, dat die sirkulasie tyd verleng is by dekompenzasie. Na digitalis behandeling styg die sirkulasie snelheid (tydsduur daal) en styg die sirkulasie koëffisiënt. Deur LESCHKE ⁶¹) (1935) is van rede die idee, dat die verlangsamende sirkulasie snelheid die eerste teken van 'n bemoeilikte sirkulasie kon wees, die bepaling van die sirkulasie snelheid ingevoer.

Moeiliker is die bepaling en akkurate waardering by die bloed-volume, alhoewel op die gebied nadere kennis van die juiste verhoudinge ons 'n veel juister kyk gee op die verskuiving, instandhouding en reëling van die gesamentlike bloedsomloop en selfs nierfunksie. BAUMANN neem aan dat dit weëns suurstof gebrek vergroot is.

GIBSON en EVANS ⁴¹) en LOPES CARDOZO ⁶⁶) kon gebruikmakend van die Evans blou metode, 'n duidelik verhoogde bloedvolume by onvoldoende hartspier werking met terug versaking vind; laasgenoemde kon aantoon, dat salyrgan diurese 'n belangrike daling in die bloed volume ten gevolg het. Hierby word nou meer aandag geskenk aan die biochemiese beïnvloeding; lewer en nier funksionele effekte tree steeds duideliker voor die dag. Die wissel werking wat plaasvind in die bloedvolume as gevolg van mobilisering van die oedemateuse vog by gedekompenseerde harte deur digitalisering en diurese moet nog trapsgewys verduidelik word. Na intraveneuse toediening van digipurat en strofantien neem die bloed volume af (WOLLHEIM, SCHURMEYER, MIES).

Die verhouding tydens digitalis behandeling tussen

minuut-volume	—	aanvanklik daling, later styging,
bloed-volume	—	verkleining,
sirkulasie tyd	—	verkorting,
harte grootte	—	verkleining deur
hart tonus	—	verhoging, word dus duideliker.

Deur die verhoogde sirkulasie snelheid bereik die stofwisseling

beter voorwaardes vir 'n gesonde ruil; die CO_2 word verwyder, O_2 aangevoer, bloed stowwe verbruik verbeter, die klein vate stel sig weer oop en die oedeem word verwyder. Apart nog van die direkte hartswerking, kom dus die algemeen reëlende funksie van digitalis. Dat die afname van die bloed volume hiervoor so gewigtig is blyk uit die sukses van oedeem behandeling by hart pasiënte met diuretika; die grondslag van die werking is n.l. ontlasting deur diurese. In vergelyking hiermee staan die digitalis werking as 'n ingreep wat die hart self in die vermoë stel om die verhoogde bloed volume las te dra en te verwerk. Voor die hand liggend is daarom die samewerking tussen digitalis en diuretika.

Hart stofwisseling.

Hierdie moeilike gebied het erg gekompliseerde ondersoek metodes voor die dag gebring (STARLING). GREMELS ^{43, 44}) het hier die belangrikste werk gelewer. Hieruit is te sien dat die harts werking sig eweredig verhou tot sy taak; by 'n verhoogde arteriële weerstand styg sy werkingsgraad ($= \frac{\text{gevormde meganiese energie}}{\text{verbruikte chemiese energie}}$)

Die O_2 verbruik bly proporsioneel tot die meganiese arbeidsuitoefening, sodat die graad van harts werking konstant bly. Dit sou bereik word deur 'n groter arteriële oopstelling van die hartspier. Waar egter 'n groter minuut volume geëis word by normale sistoliese druk en slag frekwensie, reageer die hart deur 'n groter diastoliese vulling; die O_2 verbruik neem toe. Hier is sy werkingsgraad direk afhanklik van die inisieële lengte van die hartspiervesels, m.a.w. parallel met die graad van diastoliese vulling. Hier is geen verhoogde koronêr deurbloeding met die gevolglike pre-kapillêrverwyding nie. (MARKWALDER, STARLING, GREMELS ^{43, 44}). By minuut volume vergroting deur slag frekwensie styging by gelykblywende slag volume en gelyke aorta druk, volg ook 'n versterkte koronêr deurbloeding en groter O_2 verbruik. Die verhouding in hierdie geval in teenstelling tot die vorige voorbeelde veroorsaak waarskynlik 'n daling van die werkingsgraad.

STARLING en VISSCHER ⁸²) het waargeneem dat die O_2 verbruik parallel met die diastoliese vulling styg, sodat by toenemende dilatasie die O_2 verbruik toeneem. By insuffisiënt wordende harte neem die meganiese krag af sodat met die stygende O_2 verbruik die werkingsgraad belangrik gaan daal (GREMELS ^{44, 45}). As die koronaria alleen beter deurbloed word, volg geen styging van die

¹⁰O₂ verbruik nie (BORNSTEIN en GREMELS ¹¹). GREMELS ^{45, 46}) kon eksperimenteel aantoon dat die werkingsgraad duidelik styg by deur strofantien beskadigde harte. Die meganiese krag word verhoog, die O₂ verbruik is relatief daartoe verlaag, sodat die resultaat die aanvanklik lae werkingsgraad laat styg.

Soos bekend uit die werk van HIMWICH, MC GINTY, ROLSHÖVEN ⁵³), neem die hart melksuur van die bloed vir sy verbruik. Glukose word alleen in heel klein hoeveelhede gebruik (MC GINTY, EVANS). Die verbruik van hartspeer glikogeen is byna nie aantoonbaar nie (CRUIKSHANK ²³), EVANS, RÜHL). Selfs by swaare hart insuffisiensie bly die glikogeen gehalte konstant, alleen by anoksemie daal dit. Sovêr dus verbruik die hart alleen melksuur. Na skatting by proefdiere loop die waarde hiervan t.o.v. die totale oksidering in die hart 25—60% (VISSCHER en MULDER). By stygende suurstof gebrek verskuif die oksidasie steeds meer na die koolhidraat bron. Soos reeds gemeld styg die suurstof verbruik by insuffisiënt wordende harte (GREMELS).

Die digitalisering van insuffisiënte harte moet uit hierdie oogpunt beskou die verbruik van meer chemiese energie bevorder of dieselfde hoeveelheid chemiese energie beter laat verbruik. WEESE ⁸⁸) gee aan dat toksiese dosisse dieselfde werkingsrigting het as tiroksine, (thyroxine), klein dosisse inteendeel 'n remmende werking. FRÜHAUF, BUDDEBERG, HAARMANN en FREYE kon die dempende werking van klein dosisse bevestig, groot dosisse sou die O₂ verbruik laat toeneem. Volgens HAARMANN bevorder digitalis die vorming van melksuur uit glikogeen. In hierdie opsig het die genine 'n geringer werking as die glikosied. GREMELS ^{45, 46}) vind proefondervindelik by normale diere dat strofantien en digitoksine die O₂ verbruik verminder.

Ook klinies is bekend dat daar samehang bestaan tussen die grondstofwisseling en digitaliswerking. So is by hipertireose groter dosisse dan normaal nodig (FREUND ^{36, 37}) deur 'n verminderde werkingskrag (NICCOLINI).

In verband hiermee is die algemeen dempende werking van die sterine liggame op die grondstofwisseling bekend. BOMSKOV en HÖLSCHER ⁸) het ook met die ontdekking van die timotroop hormoon van die hipofise, die betekenis van die timus in die stofwisseling beklemtoon. Die timushormoon werk die tiroksine teë (NITSCHKE, SUZUKI, SCHLIEPHAKE) en ten tweede vertoon dit 'n hartswerking. Oormatige toevoer van timus ekstrak verwek 'n toestand soos by status thymolymphaticus, waarin die geringste

prikkel van buite 'n akute hartdood kan veroorsaak. Die oorsaak is volgens BOMSKOV e.m. die sterk vermindering van die hartsier glikogeen. Onder normale omstandighede gebruik die hart sy glikogeen nie, alleen by anoksemie word dit gemobiliseer om die energie toevoer te verseker. Wanneer dan die beide toestande, glikogeen verarming en remming van die oksidasie (timus-invloed), optree, volg die akute hartdood.

BOMSKOV e.m. ^{9, 10}) kon met kleine dosis digilanid aantoon, dat by gewone proefdiere die suurstof verbruik daal en dat selfs 'n verhoogde stofwisseling deur pretiron (hipofisêre hormoon) verwek uitgeskakel kan word. Groot dosisse egter het 'n duidelike styging van die O₂ verbruik ten gevolg by normale en ook by diere wat reeds 'n hoër stofwisseling verkry het. Dus klein dosisse digilanid werk teen die skildklier, groot dosisse werk met die tiroksine deur styging van die O₂ verbruik.

Volgens GREMELS ^{45, 46}) vertoon die hart nog lang voor tekens van 'n verminderde meganiese werking optree, reeds 'n verhoogde O₂ verbruik, klein dosisse digitalis verminder dit wat 'n betere O₂ benutting beteken, vir die hart noodsaaklik, daar die anaerobe energie produksie nie lang volgehou kan word nie. Dit is die kernpunt van die farmakologies-fisiologiese werking van digitalis. Die stofwisseling stygende werking word pas bereik in dosisse bo die terapeutiese. Die sterine derivate het ook 'n duidelike werking op die koolhidraat stofwisseling in besonder (literatuur by BOMSKOV ^{9, 10}). Weer wys die sterine van dierlike en plantaardig oorsprong 'n gelyke werking. Met die digitalis purpurea, digitoksine, strofantien, digalen en digipurat het meerdere auteurs die werking op die koolhidraat stofwisseling beskryf. (D'ALLESSANDRIA, LASCH en TRIGER, HAHN, LIEBIG e.a.). BOMSKOV ^{9, 10}) het digilanid gebruik, hierna vertoon die hart glikogeen 'n daling wat in 24 uur o bereik, daarna langsaam styg en na 80 uur pas die normale waarde weer bereik. In 'n dosis kurve word aangetoon, dat nadat met 'n bepaalde dosis die laagste waarde vir hartsier glikogeen bereik is, by groter dosisse dit weer styg, terwyl die lewer en sier glikogeen steeds afneem. In sy kurvès is duidelik verskil van werking te sien tussen digilanid, digitoksigenine, digitalis purpurea infuus, strofantien en digitoksine. Eersgenoemde drie en veral digilanide het die sterkste werking op die glikogeen. In hierdie verband is dit interessant, dat met digitalis in die hart as eerste fase 'n betere benutting van die koolhidraat kom en as tweede fase 'n betere verwerking.

SCHLESINGER ⁷⁹⁾ het gevind, dat digitalis die afbraak van glikogeen in melksuur bevorder, terwyl dit die oksidatiewe afbraak en dehidrering van die melksuur rem. FREUND ^{36, 37)} sien die digitalis effek in 'n verbeterde glukose en glikogeen verwerking. Hy en LEPPelman vind albei dat klein dosisse die melksuur vorming uit glukose versterk, terwyl toksiese dosisse dit rem. GROSS, SEHLBECK (sit. BOMSKOV ^{9, 10)} kon aantoon dat die lanata glikoside die glukose verwerking in die hartspier verhoog en die melksuur vorming bevorder.

Teoreties bring EPPINGER ³²⁾ die gesamentlike storing in die stofwisseling van hart en skelet spiere in verband met mekaar. Deur verminderde deurbloeding volg verhoogde melksuur in die bloed met groter verbruik van buffer bestanddele en 'n langsaam optredende asidose, verbruiking van die karbonaat gehalte en verandering van die serum eiwit.

Digitalis as Diuretikum.

Die beskouing van WITHERING dat Digitalis 'n diuretikum is en daardeur sy pragtige werking by oedemateuse pasiënte bereik, is gedeeltelik deur die voorafgaande verklaar. Daar die nierfunksie 'n gesamentlike resultaat is van nier deurbloeding, aard van deurstromende bloed en die funksie toestand van die nier parenchium, was dit direk waarskynlik dat die diurese die gevolg moet wees van die betere deurbloeding as sekundêre gevolg van betere hartswerking. Egter werk digitalis as diuretikum ook in normale gevalle waar 'n verbetering deur middel van betere deurbloeding nie juis waarskynlik is nie. GREMELS het eksperimenteel gevind, dat selfs by afnemende nier deurbloeding die urine hoeveelheid, die chloor en die ureum uitskeiding almal toeneem. D.w.s. dat die digitalis liggame deur 'n spesifieke parenchium werking net soos kwik en die purine substansies, die diurese verwek. Volgens GREMELS (1930 ⁴³⁾ speel die werking in die tubuli af waar die resorpsie van chloor en water gerem word. Daarby kom die invloed op die vasa afferentia (betere deurbloeding) waardeur in kleine digitalis dosisse die vate verwyd word met hoëre filtrasie druk. Toksiese dosisse werk dit teë deur vernouing van die vasa afferentia wat afgelei word uit die verminderde deurbloeding met verhoogde bloeddruk. Hierdeur volg afname van die diurese tot selfs anurie.

BARTRAM '32, SHAUBERG, HENNER en KATZ vind egter by niere in situ steeds afnemende diurese by terapeutiese dosisse.

Die eksperimentele diurese by die geïsoleerde nier kon KASZTAN, JOSEPH, HEDWIGER e.a. en ook GREMELS self (WEESE sit. ⁸⁸) by intakte diere ook waarneem. HEDINGER kon by nefrotiese diere in vergelyking tot normale 'n sterker diurese na digitalis verneem.

Die diurese werking alhoewel dus bewys, is veel minder dan die van die purine liggame of van kwik.

Die braakwerking.

Dat die braking nie vanuit die maag of vanuit die braaksentrum verwek word nie, het HATCHER ⁵⁰), EGGLESTON ³¹), H. en WEISS eksperimenteel kon aantoon. HATCHER en WEISS pleit daarvoor, dat met hulle eksperimentele ondersoek is vas kom te staan, dat die hart self die perifere orgaan is van waaruit die braakrefleks ontstaan omdat na deursnyding van die hartsenu geen braking meer verwek word. HANZLIK en WOOD ⁴⁴) meen egter dat die braakrefleks in die lewer opgewek word. Die braak dosis sou volgens HANZLIK vir iedere glikosied in 'n vaste verhouding tot sy M.L.D. kom te staan.

Spesiale farmakologie van Digilanid C.

In vergelyking met die ander hart glikoside is Digilanid C eenig vir die Digitalis lanata en het reeds van chemiese en farmakologiese sy, deur sy aparte samestelling en werking die aandag getrek. ROTHLIN ⁷⁵) gee die totnogtoe enigste eksperimentele vergelyking. In die volgende tabel word die toksisiteit van die glikoside by hulle aglukone by die kouebloed kikker en warmbloed kat vergelyk.

Toksisiteit van die D. lanata glikoside en hulle aglukone:

Egte glikoside	Kikker tydlose metode, gem. subk. letale dosis	Kat. intrav. infuus 1:50000 1 c.c./1 min.	
	mg/g	mg/kg	Duur min/kg
Digilanid kompleks	0.00160	0.340	17
„ A.	0.00145	0.380	19
„ B.	0.00185	0.400	20
„ C.	0.00156	0.280	14
Aglukone			
Digitoksigenine (A)		0.424	22
Gitoksigenine (B)		1.850	46
Digoksigenine (C)		0.253	12

In hierdie vergelyking is die totale werksaamheid by die kikker vir A en C vrywel gelyk, maar sterker as B.

By die warmbloed kat egter is die verhouding opvallend anders. Van die suiwere glikoside is Digilanide C duidelik die sterkste, A is 1.35 maal, B 1.42 maal swakker. By die aglukone is hierdie verhouding nog duideliker. Hier is digitoksigenine (A) 1.67 x, gitoksigenine (B) 7 x swakker as digoksigenine (C). ROTHLIN ⁷⁵⁾ wys verder daarop, dat die aglukon van C sterker en sneller as die volledige glikosied digilanide C werk, wat eienaardig is daar al die ander aglukone swakker werksaam is as hul toebehorende glikosied. Die aglukon is die draer van die hartswerking. Die besondere werking van die Digilanid C aglukon (digoksigenine) sou berus op sy chemiese struktuur.

Verder is te sien uit die tabel dat die Digilanid C 'n snelle werking besit wat homself ook laat geld in die werking van die digilanide kompleks. Die snelle werking van die digilanide kompleks in vergelyking tot digitalis purpurea is ook klinies bevestig. Dit word tereg gesoek in die werking van die digilanid C komponent (sien literatuur in Digilanid kliniek). Verder het ROTHLIN ⁷⁵⁾ die verbruiksdosis van die hart vasgestel by kikker en kat en die lanata en purpurea glikoside vergelyk.

Benodigde dosis vir hartstilstand van D. lanata en van D. purpurea glikoside:

	Kikker hart mg/g hart	Hart-long preparaat kat mg/g hart	Verhouding van verbruik kikker/kat
Digilanid kompleks	0.0087	0.0093	1 : 1.07
Digilanid A	0.0083	0.0129	1 : 1.55
„ B	0.0120	—	—
„ C	0.0096	0.0073	1 : 0.76
Purpurea glikosied A.	0.0220	—	—
„ „ B.	0.0200	—	—
Digitoksine	0.0204	0.0105	1 : 0.53

Ook hier is die verhouding onderling tussen die digilanide soos in tabel 1. In vergelyking verbruik die kikker hart meer purpurea glikoside.

Uit die verhoudinge sien ROTHLIN ⁷²⁾ die betekenis van die

intakte molekule, van die aanwesigheid van die asetiel en glukose groepe vir die werking. Hy vind dat by die kouebloed kikker die werking van Digilanid A en C vrywel gelyk is, terwyl by die warmbloed kat Digilanid C duidelik die werkzaamste is.

Hierby kom die hegvermoë van die verskillende preparate in afnemende mate opgestel. Digitoksine — Digilanid C — Digilanid kompleks — Digilanid A en purpurea glikoside A — Digilanid B — purpurea glikoside B — gitoksine — gitaline.

GREMELS ⁴⁶⁾ kon by die eksperimentele hartspierswakte by die sistematiese ondersoeking van die digitalis glikoside vir Digilanid C die grootste terapeutiese breedte vind. Hierdie ondersoekinge was deur hom gedoen op Starling harte, wat met barbituursuur vergiftig was.

Ook MOE en VISSCHER ⁶⁸⁾ kon vasstel dat Dig. C in veel kleinere dosis as A en B hartversterkend werk, en verder dat Dig. C 'n veel groter terapeutiese breedte besit as A en B. Hierin onderskei digilanid C sigself van digitoksine waarmee dit anders veel ooreenkom.

Van die drie digilanide glikoside is digilanide C volgens ROTHLIN die werkzaamste: in die eerste plaas deur sy snelle werking, in die tweede plaas deur die groot bindingsvermoë aan die hartspier. Wat die bindingsvermoë betref kom dit op die tweede plaas van die suiwere glikoside; die volgorde is immers: 1. digitoksine, 2. digilanide C, 3. digilanide kompleks, 4. digilanide A en purpurea glikoside A, 5. digilanide B, 6. purpurea glikoside B, 7. gitoksine en 8. gitaline. Van die digitoksine onderskei die digilanid C sig bodien gunstig deur sy veel groter terapeutiese breedte.

Die belangrikste eienskappe en voordele van Cedilanid is dus die volgende:

- a. Digilanid C besit van die verskillende glikoside die sterkste werking.
- b. Sy aglukon is die kragtiste werkzaam van die aglukone.
- c. Dit is in besonder by warmbloeddiere seer snel en kragtig werkzaam.
- d. Dit besit 'n groot hegvermoë (alleen deur digitoksine oortref).
- e. Wesentlik en karakteristiek besit dit 'n besonder groot terapeutiese breedte.
- f. Dit is 'n tot nog toe alleen in die *D. lanata* voorkomende suiwer glikosied, wat al die kardinaal eienskappe van 'n op die hart werksame glikosied vertoon.

Hiermee het ek getrag 'n beknopte oorsig van die farmakologiese gegewens van die digitalis glikoside te gee, ek het daarby veral die gegewens oor Digilanid C belig. Ewemin as die hoofstuk oor die chemie maak hierdie gedeelte egter aanspraak op volledigheid, belig is slegs die dele wat my die belangrikste voorgekom het in verband met die nou volgende kliniese ervarings.

LITERATUUR OOR FARMAKOLOGIE.

1. BAUER: Arch. f. exper. Path. 172. 699. 1933.
2. — Arch. f. exper. Path. 176. 65. 1934.
3. BLUMBERGER: Arch. f. Kreislaufforsch. 6. 203. 1940.
4. — Klin. W. schr. II 825. 1940.
5. DE BOER: De Pathologische Physiol. en Pharmacologie van de onregelmatige hartslag. Groningen 1935.
6. BÖGER en DIEHL: Arch. f. exper. Path. 172. 551. 1933
7. BOMSKOV, HÖLSCHER EN HARTMANN: Der Thymustod. 1941.
8. BOMSKOV EN HOLSCHER: Die Thymektomie. 1941.
9. BOMSKOV, v. KAULLA EN MAURATH: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 1928. 213. 1914.
10. BOMSKOV EN v. KAULLA: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 198. 232. 1941.
11. BORNSTEIN EN GREMELS: Pflugers Arch. 220. 466. 1928.
12. BUCHNER: Klin. W. schr. 1237. 1933.
13. — Arch. f. exper. Path. 176. 59. 1934.
14. — Die Koronarinsuffizienz. Leipzig 1939.
15. CHEER EN DIEUALDE: J. Clin. Investig. 11. 1241. 1932.
16. CLARK: J. Pharmacol. 4. 999. 1913.
17. — Applied Pharmacology Oxford.
18. CLOETTA: J. A. M. A. 93. 1462. 1929.
19. CLOETTA EN FISCHER: Arch. f. Exper. Path. 54. 294. 1906.
20. COHN: Proc. J. of Pharmacol. 6. 606. 1914.
21. — J. Med. Assoc. S. Africa. 65. 1527. 1915.
22. COHN EN STEWART: J. Clin. Investig. 6. 79. 1928.
23. CRUIKSHANK: J. of Physiol. 47. 1. 1913.
24. CUSHNY: Digitalis. London 1925.
25. DAFERT EN LASCH: Pharm. Acta Helv. 79. 1926.
26. DIETRICH: Z. Exper. Med. 90. 689. 1933.
27. DOCK EN TAINTER: J. Clin. Investig. 8. 467. 1930.
28. EDENS: Krkh. des Herzens u. d. Gefässe. Springer 1929.
29. — Die Digitalis Behandlung. Berlin 1934.
30. — Digitalis Fibel. Berlin 1941.
31. EGGLESTON EN WYKOFF: Arch. Int. Med. 30. 133. 1922.
32. EPPINGER EN SCHÜRMEYER: Klin. W. schr. 777. 1928.
33. v. ESVELD: De Digitalis e. h. therap. Toepassing. Den Haag 1938.
34. FRAENKEL: Ergeb. Inn. Med. 1. 68. 1908.
35. — Strophanthintherapie. Berlin 1933.
36. FREUND: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 157. 122. 1930.
37. — Naunyn-Schmiedebergs Arch. 167. 73. 1932.
38. FRIDERICIA: Acta. Med. Scand. 53. 469. 1920.
39. FROMHERZ EN BAUER: Med. klin. 591. 1933.
40. DE GIACOMI: Arch. f. exper. Path. 117. 69. 1926.

41. GIBSON EN EVANS: Journ. Clin. Investig. XVI no. 6. 1937.
42. GÖTTLIEB EN OGAWA: Munch. Med. W. schr. 2625. 1912.
43. GREMELS: Arch. f. exper. Path. 157. 92. 1930.
44. — Arch. f. exper. Path. 157. 689. 1933.
45. — Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 186. 625. 1937.
46. — Tagungsbericht der Dtsch. Gesell. f. Kreislaufforsch. 1939.
47. GROSSKURTH EN BANSI: Archiv. exper. Path. 169. 313. 1933.
48. HAFERKORN EN LENDLE: Arch. f. exper. Path. 175. 248. 1934.
49. HANZLIK EN WOOD: Amer. J. Physiol. 90. 377. 1929.
50. HATCHER: Amer. J. Physiol. 23. 303. 1908.
51. HEYDEN: Arch. f. exper. Path. 164. 295. 1932.
52. HEUBNER EN NYÁRY: Arch. f. exper. Path. 177. 60. 1934.
53. HIMWICH e.m.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 25. 347. 1928.
54. HOCHREIN: Herzkrankheiten Bd I. Leipzig 1941.
55. HOEKSTRA: Arch. f. exper. Path. 163. 35. 1931.
56. TER HORST: Acta Med. Scand. C I 362. 1939.
57. HOUGHTON: J. A. M. A. 31. 959. 1898.
58. ISSEKUTZ V.: Sit. Nyáry Arth. J. exper. Path. 165. 432. 1932.
59. LENDLE: Arch. f. exper. Path. 169. 585. 1933.
60. LENZ: Arch. f. exper. Path. 114. 77. 1926.
61. LESCHKE: Wesen und Beh. der Kr.l.schwache. Berlin 1935.
62. LEWIS: Diseases of the Heart. London 1933.
63. LEWIS, DRURY EN ILIESCU: Heart. 21. 1921.
64. LEWISSON: Z. exper. Path. u. Therap. 20. 375. 1919.
65. LEYDEN: Dtsch. Med. W. schr. 25/26. 1881.
66. LOPES CARDOZO: N. T. v. G. 83. 5528. 1939.
67. LUTEN: Clinical use of Digitalis. London 1936.
68. MOE EN VISSCHER: J. of Pharm. Exp. Therap. 64. 65. 1938.
69. REIN: Z. Biol. 92. 101 en 115. 1931.
70. RIESSER EN NEUSCHLOSS: Arch. f. Exper. Path. 94. 190. 1922.
71. ROTHLIN: Munch. Med. W. schr. 19. 726. 1933.
72. — Schweiz. Med. W. schr. 65. 1162. 1935.
73. — Munch. Med. W. schr. 743. 1934.
74. — Helv. Med. Acta. I. 460. 1934.
75. — Schweiz. Med. W. schr. 70. 577. 1940.
76. RUHL: Klin. W. schr. 1529. 1934.
77. RYTAND: J. Clin. Investig. 12. 847. 1933.
78. SCHÄFER: Arch. f. exper. Parth. 174. 286. 1934.
79. SCHLESINGER: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 198. 233. 1941
80. SCHMIEDEBERG: Arch. f. exper. Path. 3. 16. 1875.
81. — Arch. f. exper. Path. 62. 305. 1910.
82. STARLING EN VISSCHER: J. Physiol. 62. 243. 1927.
83. STRAUB: Dtsch. Med. W. schr. 279. 1919.
84. — Neuere Digitalis Forschung. Leipzig 1929.
85. STRAUB: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 198. 189. 1941.
86. SVEC: Arch. f. exper. Path. n. Pharm. 179. 157. 1935.
87. TAEGER EN SEIFFERT: Klin. W. schr. 21. 294. 1942.
88. WEESE: Digitalis Monografie. Leipzig 1936.

89. WEISZACKER: Arch. f. exper. Path. 72. 347. 1913.
90. WIGGERS EN STIMSON: J. Pharm. 30. 1927.
91. WIGGERS, WEGRIA EN PINERA: Amer. J. Physiol. 131. 309. 1940.
92. WINDAUS: Arch. f. exper. Path. 135. 1928.
93. WOLLHEIM EN LANGE: Verh. dtsch. Gesell. f. Inn. Med. 1931.

HOOFSTUK III

KLINIESE GEBRUIK

Klinies is die pasiënte met egte hartlyding, 'n groep sieke waarin die verhouding tussen hartwerkingskrag en belasting so ten ongunste van die hart verander is, dat sy reserwekrag min of meer volledig verbruik is. By een groep word dit deur 'n verhoogde belasting met vergrote verbruik van die reserwekrag, by die ander met 'n primêre verlies aan reserwekrag deur die siekte-proses aan die miokard self, bewerkstellig. Hierdie siekte-proses word onder toksiese, ontstekings maar veral onder anoksemiese oorsake verstaan (literatuur sien BUCHNER ¹⁰). Die belangrikheid van die hartspier in alle hart aandoeninge en die relatief geringe belang van die klep gebreke wys meeste kardioloë reeds op (WENCKEBACH ⁹⁰), DE BOER ⁵), LEWIS ⁵⁴), SCHELLONG ⁷⁹). Lynreg hiermee staan as primêre belang in alle hart aandoeninge, maar veral by die miokard beskadiging, die koronêr deurbloeding as voedende en voorsienende middel vir hart energie, funksie en herstel. REIN ⁷¹) kon heel duidelik aantoon dat die hartsdeurbloeding toeneem by verhoogde hartswerking. HOCHREIN en KELLER ³⁷) het gevind, dat die koronêr vulling sy maksimum tydens sistolie bereik en ook, dat die deurbloeding met die hartswerking styg.

Die miokard beskadiging wat met die ischemie (koronêr insuffisiensie) samegaan, vertoon sigself in haardvormige vervetting met intravitaal autolitiese sel verval (ROSENFELD, RIBBERT, BUCHNER ¹⁰). Anatomies gaan hiermee gepaard die fibro-elastiese vervorming in die krans-slagare wat in duidelike betrekking staan tot die hartspier gebiede waar hart infarkte meeste voorkom (GROSS, EPSTEIN en KUGEL ³⁰). As eind resultaat ontstaan by hierdie proses net soos by die toksiese en ontstekings vorme en tenslotte deur sy ischemie (relatiewe koronêr insuffisiënsie), ook by die verhoogde belastings groep, die miokard fibrose. Funksioneel gaan dit vrywel parallel met die verdwyning van die hart reserwekrag. Latente beskadiging kan so langsaam ontstaan, dat genoeg reserwekrag behou word om dit simptome te bedek, totdat 'n akute belasting of insidentele siekte dit openbaar. Veel gevalle egter

raak so langzaam in die insuffisiënte stadium, dat 'n balans alhoewel patologies nog bereik word en die gevalle as sulks nie herken word nie. Die belangrike plaas van die koronêr deurbloeding in hierdie circulus vitiosus, waar die swakke spier-spanning aanleiding gee tot verslegte deurbloeding, wat op sy beurt nog verminderde spierkrag veroorsaak, is deur EDENS ^{16, 17, 18}) met nadruk op gewys. Die waarde van digitalis by hierdie gevalle lê hierin, dat dit die spanningskrag verbeter en die pols verlangsaam, met as gesamentlike resultaat 'n beter deurbloeding; van hierdie twee faktore is die verhoogde spankrag die belangrikste. Juis hierdeur word gevra na 'n middel wat hierdie eienskap besit tegelyk met die ou bekende pols-verlangsamende werking deur vagotonie en vertraagde geleiding. Op die een uiterste pols verlangsamings met weinig spankragverhoging staan die algemeen gebruikte digitalis purpurea, op die ander met sterk spankragverhoging kortdurende werking, weinig pols-verlangsamings is strofantien bekend. Vir alle hart pasiënte is juis die kombinasie die belangrike.

Dit is hier van belang om op te wys, dat net so waar dat digitalis by 'n normale hart geen werking het nie is, dat dit by 'n volledig uitgeputte afsterwende hart alleen geen sukses kan boek nie.

Net soos die beeld van insuffisiënsie 'n langsame begin kan hê, waar die grens tussen normaal en patologies met moeite en onsekerheid te trek is, is ook die verandering in die ligte gevalle na ons terapie nie so frappant nie. 'n Fynere diagnostiek sal nodig wees om by hierdie gevalle die werking aan te toon.

Die sistoliese werking van digitalis veroorsaak 'n versnelde en versterkte aanspannings- en uitdrywingskrag van die hart (STRAUB, DE HEER). Hierdie is, klinies gesien, die belangrikste en elementêrste werking van digitalis. Dit gee 'n sneller, sterker en vollediger hartsontleding. Volgens JOSEPH ⁴⁵) is die dosis wat nodig is om die sistoliese werking te verkry, kleiner dan die vir die pols-verlangsamings. Klinies beteken dit om aan te toon, dat digitalis by vagotoniese pasiënte (bradikardie) wel werk, sonder om die pols verder belangrik te verlangsaam. Dit is juis hierdie groep met langsame reëlmatige pols waar digitalis angsvallig van weggehou is (digitalis purpurea tot mate met reg), maar wat deur die sistoliese werking van Digilanid C of strofantien gehelp kan word.

Die chronotropiese werking bevat 'n verlenging van die rusperiode, sodat die pols verlangsaam word; dit is 'n vagotoniese werking (KOCHMANN, GOTTLIEB en MAGNUS).

EDENS ¹⁶) het vasgestel, dat in die eerste plaas die toestand van

die hart die werking van digitalis bepaal. Hier moet aanwesig wees hipertrofie met insuffisiënsie. Dit is die direkte maatstaf vir die graad van werking. Verder moet die hart genoeg reserwekrag besit om te kan reageer. By die insuffisiënsie veroorsaak digitalis in die hart self 'n beter bloed voorsiening, sodat die kragtiger en langamer werkende hart 'n groter tydvolume kan bereik en daardeur die stuwings verwerk, die CO₂ opstapeling verwyder met oopstelling van die klein vene, 'n beter suurstofwisseling bewerkstellig en met die diurese die oortollige bloed volume laat verdwyn. Met ons diagnostiek verneem ons dan die subjektiewe verbetering, afname van stuwings verskynsels, verlaging van die veneuse druk, versnelde sirkulasie, groter diurese, afname in gewig, kleiner wording van die hart, langamer pols.

Die rol van digitalis in die hart terapie word vandag in Amerika, Engeland en ook in Nederland meestal gesien in betrekking tot sy werking op die prikkel-geleiding en prikkel-vorming. So sterk het hierdie mening gegroei, dat digitalis terapie feitlik alleen geassosiëer word met die snelle aritmië. Dit is 'n uitvloeisel van die feit, dat by die gebruiklike digitalis purpurea die chrono- en dromotropiese werking sterk oorheersend aanwesig is, in vergelyking tot die inotropiese (sistoliese) werking. Hierdeur kon die strofantien terapie van FRAENKEL ²⁵⁾ en EDENS ¹⁷⁾ soveel sukses boek daar die gebrek aan die inotropiese werking weer aangevul was. By die vagotoniese harte is digitalis purpurea juis ongeskik. Hier is die strofantienagtige werking veral gekombineer met theobromine en koffeïne die gewenste (EDENS ¹⁶⁾). By die snelle atrium fibrillasie het dig. purpurea sy waarde reeds aan alle skeptikusse getoon; weëns die feit, dat hier die snelle ondoelmatige pols die oorsaak van die versaking is, moet die geleiding steeds deur digitalis geblokkeer word en is die voortdurende gebruik genoodsaak. Dit staan natuurlik in direkte teenstelling tot die hart met 'n normale ritme, waar die snelle pols alleen uitdrukking is van die versaking en nie uit sigself oorsaak daartoe kan wees nie. By langsame atrium fibrillasie is geen noodsaak om die geleiding te onderdruk nie, daar dit reeds deur organiese afwyking geskied (FREUND ²⁶⁾, ROMEIN). Waar daarby versaking aanwesig is, geniet 'n preparaat met 'n strofantienwerking natuurlik die voorkeur. By die behandeling van die atrium fibrillasie met doel om 'n normale sinus ritme te bereik het die chinidine duidelik sukses bereik (HALL ³²⁾ 47% van 337 gevalle). Die gekombineerde terapie is soms nodig vir sukses en belooft ook deur die kombinasie van dromotropiese, chinidine

werking, met sterke inotropiese werking van Digilanid C of strofantien, by 'n groter getal sukses. Self het ik twee gevalle waargeneem, waar die voorafgaande chinidine terapie geen verandering kon bring nie, by aansluitende behandeling met digilanid C kon 'n sinus ritme bereik word; na weglating van die digilanid C by die een geval keer die atrium fibrillasie terug om nogmaals na digilanid C terapie blywend te verdwyn. (Geval L. E.) Algemeen gesê is dus vir die gehele hart waarheid, dat deur sy chronotropiese vagus werking by digitalis purpurea meer neiging bestaan tot ektopiese ritmes en dat deur inotropiese spierwerking met betere deurbloeding die ektopiese ritmes verdwyn; daarom volg ook dat deur die gebruik van preparate, waarin die inotropiese werking oorweeg, meer sukses te verwag is.

Digilanide in die kliniek.

By die eerste kliniese gebruik van die digitalis lanata glikoside, is die in 'n gesamentlike vorm bestaande uit al drie komponente Digilanid A, B en C as digilanid compositum gebruik. In 1933 kort na die isolering van die glikoside deur STOLL en KREIS, maak HOCHREIN en LECHLEITNER ³⁹⁾ uit die kliniek van MORAWITZ in Leipzig die eerste resultate by 60 gevalle bekend. Reeds toe al ontval die opmerking, dat vir Digilanid compositum 'n besondere plaas in die digitalis terapie gegee moes word. Soos OETTEL ⁶⁷⁾ en andere later opgemerk het is die besondere werking van digilanid in vergelyking met digitalis purpurea, seker te wyte aan die Digilanid C komponent daarvan. Dit word teoreties afgelei van die feit, dat die Digilanid A en B, behalwe vir die asetiel groep, presies dieselfde is as digitalis purpurea glikoside A en B. Chemies en farmakologies kom die glikoside vrywel ooreen. Daarby het geblyk uit vergelykende studie, dat Digilanid C die kragtigste komponent van die digilanid compositum is. Vanweë hierdie feit word dus die literatuur oor die klinies gebruik van digilanid compositum ook by die oor Digilanid C alleen, betrek.

Reeds 'n twintigtal artikels het verskyn oor die gebruik van digilanid compositum. Die ervarings daarmee sal onder verskillende hoofde bespreek word.

Verdraagbaarheid.

Sonder uitsondering meld alle skrywers dat digilanid besonder goed verdra word. NIETEN ⁶³⁾ het maar by 4 uit 300 gevalle, LEHMANN ⁵¹⁾ by 3 uit 87 gevalle, 'n slegte verdraagbaarheid vas-

gestel. HOCHREIN en LECHLEITNER ³⁹⁾ (60 gevalle), BERTHEAU ³⁾ (50), v. FELSENBUNN ²²⁾ (57), SCHONBERG ⁸²⁾ (100), BAUKE ¹⁾ (100), KRÜSKEMPER en HÜRTHLE ⁵⁰⁾ (79), BELZ ²⁾ (150), v. SACHS ⁷⁶⁾ (300) (kliniek van VOLHARD), ROLLER ⁷³⁾ (60), LEHMANN ⁵¹⁾ (87) e.a. meld die gebruik sonder slegte verdraging. HOCHREIN en LECHLEITNER ³⁹⁾ meld die suksesvolle gebruik per os selfs by maagkarsinoom. ROHR en WUHRMANN ⁷²⁾ wys daarop, dat dit selfs na aanvanklike braking deur gebruik kan word, die braking hou dan weer op. As hoogste dosering gee HOCHREIN en LECHLEITNER ³⁹⁾ aan 60—70 gtt. per dag per os. JANSON ⁴⁴⁾ het 80 gtt. per dag sonder besware gebruik. SCHONBERG ⁸²⁾ vermeld gebruik van 120 gtt. per dag, die kleinste dosis gemeld is gewoonlik 45 gtt. per dag (30 gtt. = 1 mg).

Werking op die pols.

Dit is by alle werkers gebruik as gedeeltelike maatstaf van die werking. Alle auteurs vind 'n sterke pols-verlangsamings. Alleen in twee gevalle kon HOCHREIN en LECHLEITNER ³⁹⁾ geen verbetering vind nie, ook v. SACHS ⁷⁶⁾ kon by 2 gevalle geen verlangsamings verwek nie. NIETEN ⁶³⁾ het ook 'n enkele geval gesien. Deurgaans egter het die pols-verlangsamings as kriterium van die chronotropiese werking duidelik opgetree.

Snelheid van werking.

HOCHREIN en LECHLEITNER ³⁹⁾, v. SACHS ⁷⁶⁾, NIETEN ⁶³⁾, v. FELSENBUNN ²²⁾, ROHR en WUHRMANN ⁷²⁾ kon almal kliniese verbetering binne 24 uur vasstel, geen nadere besonderhede. V. SACHS ⁷⁶⁾ kon die beginnende werking by 1 geval binne 24 uur bemerk. JANSON ⁴⁴⁾ sê alleen, dat dit snel werk. BERTHEAU ³⁾ kon by paroksismale tagikardie direkte werking bereik.

Werking op Diurese en Gewigsdaling.

Vrywel almal meld sterk diuretiese werking na digilanid, dit is sterker dan met digitalis purpurea.

V. FELSENBUNN ²²⁾ het by 4 gevalle uit 23 geen diurese alleen met digilanid kon bereik nie. BAUKE ¹⁾ vind 'n swak diurese by gevalle waar die elektrokardiogram ernstige afwykinge aantoon.

JANSON ⁴⁴⁾ het diurese tot 8 Liter in 48 uur op 1 L. vog per dag gesien, BERTHEAU ³⁾ 5 L. per dag. Albei vind die diurese so sterk soos by strofantien met salyrgan!

Met die totstandkoming van die diurese het die stuwings-

verskynsels van die maag-braking, slegte eetlust, longe: asma kardiaale ens., niere en brein: Cheyne-Stokes ademhaling, verdwyn. Oor die snelle verbetering van die stuwings is almal dit eens.

Elektrokardiografiese Veranderinge.

HOCHREIN en LECHLEITNER ³⁹⁾, BERTHEAU ³⁾, ROHR en WUHRMANN ⁷²⁾, v. SACHS ⁷⁶⁾ en BODO ⁴⁾ kon 'n verbetering na digilanid vasstel. Verder kon ook nog v. FELSENBRUNN ²²⁾, NIETEN ⁶³⁾ en GRÜTZMACHER ³¹⁾ die terugkeer van sinus ritme na atrium fibrillasie vasstel. HOCHREIN ³⁹⁾ e.m., NIETEN ⁶³⁾ en GRÜTZMACHER ³¹⁾ kon pulsus bigeminus as komplikasie waarneem, terwyl BERTHEAU ³⁾ en BODO ⁴⁾ spesifiek meld, dat dit by hulle gevalle nie voorgekom het nie. Toksiese veranderinge meld alleen HOCHREIN ³⁹⁾ e.m. en ROHR ⁷²⁾ e.m. BAUKE ¹⁾ kon geen verandering aantoon nie. BERTHEAU ³⁾ het een geval van paroksismale tagikardie suksesvol gekupeer. ROHR ⁷²⁾ e.m. het 1 geval van fladder daarna gesien, 2 gevalle met Wenckebachse periodes.

Op die *bloeddruk* is daar geen vaste werking nie; dit kan styg, gelyk bly of daal (HOCHREIN en LECHLEITNER ³⁹⁾, v. FELSENBRUNN ²²⁾, ROHR en WUHRMANN ⁷²⁾).

Toksiese verskynsels soos braking, diarree en bigeminie vind byna alle skrywers as heel weinig voorkomend. BAUKE ¹⁾ vind, dat die wel gou optree waar die E.K.G. ernstige afwykings aantoon.

Gebruik by Morbus Basedow.

BERTHEAU ³⁾ kon by meerdere gevalle 'n pols verlangsamings van gemiddeld 20 slae p.m. in 5 dae bereik. Hy meld geen nadere besonderhede. V. SACHS ⁷⁶⁾ het by 3 gevalle wel, by 3 geen werking kon aantoon nie. SARRE en WEYAND ⁷⁸⁾ het by 1 geval duidelik sukses gehad, (geval 32 jaar oud, grondstofw. + 70%, atrium fibrillasie 120 p.m., na 4 dae met 8 c.c. digilanid intram. sinus ritme. 90 p.m.).

Gebruik by Angina pectoris.

BERTHEAU ³⁾ en v. SACHS ⁷⁶⁾ meld die gebruik hierby in kleine dosis met vaatverwydende middele; laasgenoemde het weinig sukses gehad by angina pectoris. SARRE en WEYAND ⁷⁸⁾ vind dit in kombinasie met koronêr verwydende middele 'n werksame terapie vir angina pectoris, 3 × 5 gtt. p.d. met nitroglyserine of nitriet, 3 gevalle met gunstige resultaat vermeld.

Gebruik by Infeksies.

By pneumonie en allerhande akute infeksies, het JANSON ⁴⁴), BERTHEAU ³), SCHÜBERT ⁸³), v. SACHS ⁷⁶) en ROLLER ⁷³) goeie resultate bereik op die snelle pols en bykomstige versakingsverskynsels.

Voordele van Digilanid Terapie.

Byna alle skrywers noem as voordele op, die perorale toediening met sterke werking, die sterke diurese, die snelheid van werking en weinig toksiese verskynsels. SCHÖNBERG ⁸²), NIETEN ⁶³), WUHRMANN ⁹⁴), en ROHR en WUHRMANN ⁷²) noem daarby die groot terapeutiese breedte. Hierby word as prakties beskou, dat daar geen omstelling van strofantien op digitalis by ontslag vir die huispraktyk hoef plaas te vind nie.

SARRE en MEILINGER ⁷⁷) het met die kwosient: $\frac{\text{aanspanningstyd}}{\text{uitdrywingstyd}}$ volgens BLUMBERGER ⁶⁷) 'n eksperimentele en kliniese vergelyking getref tussen digilanid en strofantien. Ook hulle beskou die Digilanid C as die besonder werksame komponent. Hulle vind, dat die kliniese werking van digilanid compositum en strofantien vrywel gelyk is.

Uit die kliniese literatuur klink eenparig, dat Digilanid compositum beter is as digitalis purpurea. Sommige stel dit op as gelykwaardig met strofantien (JANSON ⁴⁴), BERTHEAU ³), SCHÖNBERG ⁸²), NIETEN ⁶³), WUHRMANN ⁹⁴), GRÜTZMACHER ³¹), v. SACHS ⁷⁶). Ook VOLHARD ⁸⁹) beskou dit as 'n volwaardige vervanger vir strofantien. 3×15 druppels (0.75 mgr.) werk sterker as 0.25 mgr. ouabaine en 1 mgr. is sterker as 0.2 mgr. K. strofantien (EDENS).

KLINIESE GEBRUIK VAN DIGILANID C.

Literatuur.

Hierdie stof die suiwere aparte Digilanid C vanuit die drie A, B en C glikoside bevattende digitalis lanata, is gebruik as Cedilanid soos in die handel gebring deur die firma Sandoz. Weinig kliniese materiaal is hieroor nog beskikbaar (MICHAUD ⁶¹), OETTEL ⁶⁷) PARISCENTI ⁶⁸) (sitaat TAEGER en SEIFFERT ⁸⁸), SCHILDKNECHT ⁸⁰), KROETZ ⁴⁹), TAEGER en SEIFFERT ⁸⁸). Dit sal onder verskillende hoofde nader saamgevat word.

MICHAUD ⁶¹) meld nie in hoeveel gevalle hy dit gebruik het nie,

ook niks oor die kliniese ondersoek en metodes nie. Die verbetering na gebruik soek hy in die groot uitinge van die digitalis werking: pols, diurese en gewig. Verder het hy nagegaan die verdraagbaarheid en gee 'n kliniese kyk op die snelheid van werking.

OETTEL ⁶⁷⁾ het in 'n vergelykende kliniese studie vier digitalis lanata preparate met digipurat en strofantien vergelyk — 10 gevalle vir ieder preparaat. Hy gee alleen die hoofidees en prinsipes in die studie aan. Daar word egter geen nadere gegewens oor die werklike ondersoek verstrekkend, ewemin by die ondersoek oor dosering. Sy artikel eindig met 'n algemene beskouing oor die indikatie stelling van die digitalis preparate by verskillende soorte hart pasiënte.

SCHILDKNECHT ⁸⁰⁾ het cedilanid by 22 pasiënte beproef en het hierby gelet op die diurese, die E. K. G., die bloeddruk en die verdraaglikheid. Die ondersoek metodes word nie nader gemeld nie.

KROETZ ⁴⁹⁾ het in 'n besonder studie alleen die werking op die pols en diurese nagegaan by 'n nie nader genoemde getal pasiënte. Hier is in vyf dae periodes by dieselfde pasiënt die invloed van rus, behandeling, strofantien behandeling en orale cedilanid behandeling in hierdie volgorde weergegee.

Aan die diurese gemeet was 0.25 mgr strofantien 'intraveneus 0.4 mgr cedilanid intraveneus en 0.8—1 mgr. peroraal as gelykwaardig gevind. Ook by die pols verlengsamende werking was die bogenoemde dosering gevind. Perorale cedilanid gebruik was „snel en kragtig werkzaam” om oedemateuse hartpasiënte te kompenseer. Hy vind, dat die hartswakte as gevolg van oorbelasting beter en langer reageer op die hart glikoside as hartswakte t.g.v. hartspier beskadiging. KROETZ ⁴⁹⁾ gee in sy entoesiaste artikel geen nadere gegewens oor sy metodes van ondersoek nie; alleen losstaande syfers oor diurese en pols verlengsaming.

TAEGER en SEIFFERT ⁸⁸⁾ gee by 200 gevalle met cedilanid behandeling ook geen nadere indeling van die pasiënte of besonderhede oor die metodes van ondersoek nie. Hulle waardering van cedilanid word onder die volgende hoofde nader gemeld.

Verdraagbaarheid.

Net soos die digilanid compositum (A, B en C) word Digilanid C deur alle bowegenoemde werkers as besonder goed verdraagbaar erken. TAEGER en SEIFFERT ⁸⁸⁾ het by hulle 200 gevalle heel selde neweverskynsels gesien, by 3 gevalle vry gou bigeminie,

veral by te snelle intraveneuse toediening. In 'n vergelykende studie vind OETTEL ⁶⁷⁾ dat dit beter verdra word as Digitalis purpurea en strofantien. Ook KROETZ ⁴⁹⁾ vind in 'n vergelykende studie met strofantien dat o.a. cedilanid beter verdra word.

Vorm van toediening en dosering.

MICHAUD ⁶¹⁾	peroraal 24 mgr. in 17 dae	intraveneus 5.6 mgr. in 14 dae
	„ 26 mgr. in 18 dae	8.4 mgr. in 21 dae
	48 mgr. in 28 dae	10.4 mgr. in 26 dae
SCHILDKNECHT ⁸⁰⁾	„ 1.5 mgr. per dag	„ 0.4 mgr. per dag
	2.25 mgr. per dag	0.8 mgr. per dag
KROETZ ⁴⁹⁾	„ 0.75—2 mgr. per dag	„ 0.8—1.4 mgr. p. d.
		(0.75 mgr. = 0.4 mgr. strofantien)
TAEGER en SEIFFERT ⁸⁸⁾	peroraal 3×10 —15 dr. = $1\frac{1}{2}$ mgr. per dag	
		intraveneus 2 ks. = 0.4 mgr. p. d.
	eventueel kortdurend 3×25 dr. = $2\frac{1}{2}$ mgr. p. d.	

Terapeutiese breedte.

Die eksperimentele vonds (GREMELS ²⁹⁾ dat Digilanid C 'n groot terapeutiese breedte het vind duidelike kliniese bevestiging. Reeds MICHAUD ⁶¹⁾ en andere het opgemerk dat cedilanid in 'n groot dosis skaal verbruik kan word. 'n Tabel van OETTEL ⁶⁷⁾ is as vergelyking beligtend.

Parenteraal.

	grens dosis	volle dosis	middel dosis	klein dosis
Digilanid C	4.5	3.0 (12 $\times$)	1.0	0.25
Digilanid compositum	3.0	2.6 (6.5 $\times$)	1.0	0.4
Pandigal	3.0	2.4 (5 $\times$)	1.2	0.45
Strofantien	1.2	0.75 (3 $\times$)	0.3	0.25

Die volle dosis van Digilanid C is dus 12 x so groot as sy minimale dosis, strofantien in vergelyking $3 \times$ so groot.

Werkingsduur.

TAEGER en SEIFFERT ⁸⁸⁾ meld dat na staking van die perorale toediening die cedilanid meestal 3 dae (2—6 dae) nawerk, ooreenstemmend met die ervaringe van OETTEL ⁶⁷⁾; in die diersoef was 'n langere nawerking gevind en was Digilanid C in die opsig alleen deur digitoksine oortref. Die eienskap is ook vir die praktyk van belang.

Snelheid van werking.

Veral KROETZ ⁴⁹⁾ in sy vergelykende strofantien studie maak van hierdie eienskap melding. Dit is 'n noodwendige eienskap indien dit beter dan andere digitalis preparate moet werk. Hierom skyn dat by die gunstige beoordeling van alle werkers met Digilanid C hierdie aard van werking as tot 'n sekere mate vanselfsprekend genoem word. KROETZ ⁴⁹⁾ meld selfs, dat by oedemateuse hartswakte die perorale cedilanid behandeling klinies net so snel werkzaam as intramuskulêre cedilanid of intraveneuse strofantien is. MICHAUD ⁶¹⁾ vind diurese binne enkele ure.

Polswerking.

MICHAUD ⁶¹⁾ vind 'n verlengsamende en regulariserende werking. Die groot verskil van werking by reëlmatige en onreëlmatige (atrium fibrillasie) polse word telkens op gelet. By alle gevalle van atrium fibrillasie kon verlengsaming verkry word d.w.s. die chronotropiese werking is by die Digilanid C sterk aanwesig en veel duideliker as by strofantien; ook in hierdie verband is die snelheid van werking opvallend. Volgens MICHAUD ⁶¹⁾ sou die werking op die hartspier reeds by 'n dosis optree wat op die prikkelgeleidingssisteem nog geen of slegs geringe invloed het; dit is 'n eienskap ooreenstemmend met die strofantien. In grote dosering vertoon die digilanid C eweals ander digitalis preparate werking op die prikkel-vorming en -geleiding, dus verlengsaming van die ritme. Volgens TER HORST ⁴²⁾ hang dit nie af van die dosis nie, dog van die manier van werking van die hart vir die toediening van die middel. Werk die hart namelik met 'n relatiewe verlengde sistolieduur, dan sal ook groter dosis Digilanid C die sistolie duur verkort sonder noemenswaardige werking op die slag frekwensie. TER HORST ⁴²⁾ neem vir digilanid C 'n strofantien werking met waarskynlikheid aan deur: a. die snelle werking; b. die werkzaamheid by sterk verlengde sistolie duur, die laaste veral in teenstelling met ander digitalis preparate. Die voordeel van digilanid C bo strofantien sou dan veral wees die groter terapeutiese breedte en die werkzaamheid by perorale toediening. OETTEL ⁶⁷⁾ vind, dat dit op die prikkel geleiding byna geen invloed het nie (E. K. G.) sodat 'n plaaslike werking op die Tawara knoop deur vagotonie as werkings metode bedag word. SCHILDKNECHT ⁸⁰⁾ vind ook, dat die polswerking geen samehang met die diurese vertoon nie.

By reëlmatige pols tree volgens OETTEL ⁶⁷⁾, TAEGER en SEIFFERT ⁸⁸⁾ vermindering van die pols frekwensie slegs relatief laat op en bly binne matige grense. By die atrium fibrillasie is hierdie werking meestal heel duidelik. Die eienskap sou vir die praktiese toepassing van die cedilanid myns insiens seer belangrik kan wees, daar ons hierdeur by hartspierswakte met langsame of weinig versnelde, reëlmatige pols nou ook gunstiger werking kan verwag soos by strofantien.

Hierom meen OETTEL ⁶⁷⁾ dat die voortreflikheid van Digilanid C voor andere digitalis preparate nie deur sy pols werking, maar deur 'n hoëre werkingsintensiteit bewerkstellig word.

By paroksismale tagikardie help dit selfs waar strofantien versaak (KROETZ ⁴⁹⁾.

Diurese.

Die opvallendste werking van die nuwe preparaat was vir MICHAUD ⁶¹⁾ die sterke diurese, 5.5 l diurese per dag met gewigsdaling 12 kg. in 8 dae. SCHILDKNECHT ⁸⁰⁾ vind by 'n vry groot groep geen gunstige diurese nie. By swaar gedekompenseerdes moet volgens hom groot dosisse gegee word om diurese te verwek. OETTEL ⁶⁷⁾ vind, dat Digitalis lanata en scilla beter werkzaam is op die diurese as Digitalis purpurea en strofantien.

KROETZ ⁴⁹⁾ het in sy vergelykende studie die diurese as een van die meetbare maatstawwe vir die werking geneem. Hy vind, dat by pasiënte eers met bedrus en soutlose ete, dan met strofantien intraveneus behandel, Digilanid C dan nog gemiddeld 12.6 l diurese in 10 dae 12.1 l intramuskulêr en 10.9 l peroraal verwek. Ook TAEGER en SEIFFERT ⁸⁸⁾, PARASCENTI ⁶⁸⁾ vind 'n duidelike diuretiese werking by intraveneuse en perorale terapie. 'n Voordeel is daarby, dat die diureteise werking ook by orale toediening ewe sterk is, waardeur cedilanid ook in die opsig beter is as ander digitalis glikoside en menigmaal selfs dan strofantien.

Elektrokardiografiese veranderinge.

Alleen SCHILDKNECHT ⁶⁷⁾ meld 'n studie hieroor. P. Q. vertoon geen verandering nie. S. T. interval in 3 uit 22 gevalle gedaal. In sommige gevalle het T toppe groter of positief geword.

Bloeddruk.

Op die bloeddruk vind SCHILDKNECHT ⁸⁰⁾ geen uitwerking, die ander skrywers meld niks besonders hieroor nie.

Indikasie stelling.

Deur die presiese doseerbaarheid, groot terapeutiese breedte en weinig toksiese verskynsels kan dit met veiligheid vir langdurige gebruik aanbeveel word (OETTEL ⁶⁷). 'n Hart pasiënt kan daarop ingestel word net soos 'n diabetes mellitus pasiënt op insuline. Dit is vir alle soorte van pasiënte met hartspier swakte geskik maar in besonder vir gevalle met sterk oedeem, by absolute aritmie met snellere polsfrekwensie en by aorta insuffisiensie sonder aritmie. (TAEGER en SEIFFERT ⁸⁸). By die akute gevalle vind OETTEL ⁶⁷), dat Cedilanid seker naas strofantien kan staan; KROETZ ⁴⁹) beskou Cedilanid as 'n goeie vervangmiddel vir strofantien en dat dit deur sy perorale toediening in die praktyk die „strofantien” werking moontlik maak. Dieselfde opinie het VOLHARD ⁸⁹) oor Digilanid compositum. Eensluidend is hier soos by Digilanid compositum (A, B en C) dat dit beter is as ander digitalis preparate, 'n besonder kragtig en snelle werking het en 'n veilige middel is.

EIE KLINIESE WAARNEMINGS MET DIGILANID C.

Digilanid C in die vorm van cedilanid (SANDOZ) is in totaal by 101 gevalle bestudeer.

By die bespreking word die werking by die verskillende groepe van pasiënte gewaardeer, hierna volg 'n bespreking van die werking op die verskillende hart simptome en tekens, gevolglik die dosering, die verdraagbaarheid en die gebruik alleen en 'n kombinasie met ander middels.

Spesiale diagnostiese middels wat hierby gebruik was, is behalwe 'n sorgvuldige anamnese en algemene ondersoek, vir subjektiewe en objektiewe vergelyking voor en na terapie die volgende:

Röntgen ondersoek is by almal gedoen, die hartgrootte vasgelê in 2 meter fotos voor en na terapie, ook die long stuwling kon hier vervolgt word. Hier is geneem dat die hartgrootte minder as die helfte van die thoraxbreedte moet wees.

Elektrokardiografiese ondersoek vir diagnostiese en vergelykende studie. By sommige gevalle is serie E. K. G. gemaak korte pauses na die eerste toediening om die snelheid van werking vas te lê. By almal is 'n kontrole E. K. G. na terapie gemaak.

Sirkulasie tyd bepaling is aanvanklik met lobeline en decholine, later met magnesium sulfaat (10—15%) bepaal. Ook dit is by

die verskillende stadia van terapie evenals E. K. G. en hart foto herhaaldelik bepaal. 'n Verlenging van die sirkulasie tyd langer dan 18 sekonde het ek beskou veral as uiting van spierswakte van die linker hart (stuwing van die long kapillêre) in ooreenstemming met HYLKEMA ⁴³).

Die veneuse druk volgens MORITZ en TABORA is by alle gestuwde gevalle bepaal, en na terapie herhaal. Verhoging van die veneuse druk bo die 10 sm. water is die uiting van regs versaking (HARRISON ³³). Dit kan egter by gevalle van klinies-tipesie regs versaking ontbreek.

Die vitale kapasiteit is by links en regs dekompensasie bepaal en by sommige gevalle om die ander dag vervolg. Die vitale kapasiteitsvermindering is by uitsluiting van primêre long aandoeninge, 'n uiting van links versaking (longstuwing) en is as maat van die verbetering by sommige gevalle om die ander dag vervolg.

Biochemiese bepalinge is by meeste gevalle gedoen vir nierfunksie (v. SLYKE), plasma chloor, bloedeiwit spektrum en eiwit reaksies volgens TAKATA-JEZLER en MANCKE-SOMMER. Verder is by almal die galaktose belasting volgens Fiessinger gedoen.

In hierdie biochemiese ondersoek kon die funksionele diagnostiek uitgebrei word. Die ureum reinigingswaarde volgens v. SLYKE het 'n waardevolle kyk kan gee op die nierfunksie nie alleen vir die prognose van die diurese nie, maar ook as uitdrukking van 'n geringe vulling van die arterieële sisteem waardeur 'n verminderde deurbloeding van die niere optree, dus deur die sgn. voorwaartse versaking, waarby tot 'n sekere mate ook 'n toestand van veneuse stasis 'n rol kan speel. As uiting van hierdie voorwaartse versaking is die ureum reinigingswaarde volgens v. SLYKE vir ons 'n gids gewees. Lae en selfs seer lae waardes wys nog nie op 'n gestoorde nierfunksie nie, dog kan geheel veroorsaak word deur die sgn. latente skok-toestand. Dit kan by ernstige hartspierswakte voorkom, veral by ernstige regs versaking, waarskynlik speel hier 'n lae albumine gehalte (onder 3%) van die bloedserum 'n rol (SPAANDER en HOORWEG ⁸⁴). Apart hiervan staan die gevalle van akute skok-toestand by hartlyers tengevolg van akute links versaking o.a. by hart infark, long infark, langdurende paroksismale tagikardie, wat by hierdie ondersoek minder van belang is, maar waarby vanselfsprekend ook 'n sterk daling van die v. SLYKE waardes optree. By voorgenome salyrgan gebruik is die bepaling van die nierfunksie vooropgestel; daar moet egter dan by 'n slegte ureum reinigingswaarde volgens v.

SLYKE, ook na die spontane konsentrasie van die urine gekyk word, waarby 'n S. G. van 1022—1023 'n vry goeie nierfunksie waarskynlik maak en salyrgan terapie toestaan. Ook na 'n te intensiewe salyrgan kuur kan die v. SLYKE waardes tot seer lae peil daal, 'n latente skoktoestand tengevolge van uitdroging en miskien ook asidose speel hierby 'n rol, waardeur ook weer verminderde nier deurbloeding optree.

Ook die veranderinge in die eiwit spektrum van die bloedserum is vir die beoordeling van die hartpasiënte gebruik. So kan daardeur (verlaagde albumine gehalte) enkele male die verklaring gevind word vir besonder sterk en hardnekkige oedeem by normale of weinig verhoogde veneuse druk. Duidelike verhoging van die serum globuline (bo 3.6 gr %) het ek beskou as uiting van 'n gestoorde lewerfunksie, veral as dit gepaard was met positiewe formogel, TAKATA-JEZLER of MANCKE-SOMMER reakties en 'n positiewe galaktose proef volgens FIESSINGER. Die gestoorde lewerfunksie het ek by afwesigheid van moontlike dubbele patologie beskou as uitdrukking en gevolg van chroniese regs versaking. Deels ook tengevolge hiervan tree 'n lae serum albumine gehalte deur resorpsie stoornis op; daarby speel die gestoorde lewerfunksie in die eiwit-stofwisseling en die verlies van albumine in die urine ook 'n rol. Vir die beoordeling van die werkzaamheid van die terapie gec hierdie faktore vanselfsprekend 'n vollediger en intiemer kyk en is daarom ook noodsaaklik. Dit gee 'n beeld van die groot veelsoortigheid van die sgn. decompensatio cordis of liever gesê onvoldoende hartswerking en veral van die regs-versaking, wat uit allerlei dele opgebou blyk te wees en voorlopig seker nie met 'n bepaling van die veneuse druk te onderskei is nie, soos HARRISON ³³⁾ dit wil. Om dieselfde rede is by verskillende siekes die spontane aneurine (vit. B₁) uitskeiding en die uitskeiding na onderhuidse belasting met 4 mgr. aneurine per dag, bepaal. 'n Gestoorde aneurine uitskeiding sou as sodanig reeds die beeld van hartspierswakte (veral regs versaking) kan gee soos die beri-beri hart geleer het; daarnaas sou dit as komplikasie by die meer gewone oorsake van hartspierswakte kan optree. So het v. D. BORNE ⁴⁸⁾ in Amsterdam by sieke met chroniese hartspierswakte byna altyd seer lae tot ontbrekende spontane aneurine uitskeiding gevind, waarskynlik as gevolg van gestoorde opname van aneurine van die gestuwde darm. By ongeveer 20% van die sieke het tevens geblyk dat pas na aneurine belasting 'n vertraagde styging van die aneurine uitskeiding opgetree het. By die laaste sou 'n hipovi-

taminose B, 'n rol in die ontstaan van die hartspierswakke kan speel. Deur omstandighede kon ek slegs by 'n klein aantal van die pasiënte aneurine bepalinge verrig; ook hier was daar byna altyd die sterk verlaagde spontane aneurine uitskeiding, na belasting was die uitskeiding egter dadelik met 10% van die ingespuite dosis verhoog, sodat groot vit. B₁ tekort geen rol by die klein groep ondersoekte gevalle gespeel het nie.

Hiermee het ek 'n oorsig gegee van die uitvoerigheid van die ondersoek by meeste van my pasiënte, waardeur die uitkomst van die Digilanid C terapie beter te beoordeel en te begryp was. Vir die nadere gegewens is die uitgebreide tabelle agteraan bygevoeg.

Die behandeling het geskied met digilanid C in die vorm van Cedilanid soos in die handel gebring deur SANDOZ. Hiervan was gebruik:

1. oplossing in druppel vorm, 30 druppels = 1 mgr. digilanid C.
- 2.. preparaat as dragee waarvan ieder 0.25 mgr. Digilanid C bevat,
3. inspuitable oplossing in ampulle van 2 en 4 k.s. waarvan 0.2 mgr. per k.s. Laasgenoemde was intramuskulêr en intraveneus gebruik.

Om 'n goeie vergelyking te kan tref is die pasiënte die eerste paar dae (gemiddeld 3—5) met bedrus en soutvry ete geobserveer.

Alleen die allerernstigste gevalle wat nodig gehelp moes word het direk toediening van cedilanid gekry, desnoods gekombineer met ander terapie soos kwik diuretika, eufilline preparate e.d.m.

Na die observasie tydperk sonder spesifieke terapie, waarin die invloed van bedrus en soutloos ete op sigself kon gesien word, het as reël die cedilanid terapie gevolg en hierna indien dit nodig geag werd, is salyrgan toegedien. Dit is byna as reël gedoen selfs as daar geen oedeem meer sigbaar was of selfs gewees was nie om sodoende te verseker dat alle oedeem uitgedryf word. By oedemateuse pasiënte was dit dan ook deur die kontras, gebruik as maatstaf vir die diuretiese werking van die cedilanid, alhoewel ek reeds hier wil betoon, dat die werking van die digitalis stowwe nie primêr en alleen in die diurese gesien moet word nie. Ons is reeds ryk in die besit van sterk xanteïne en kwik diuretika waarmee hierdie doel bereik kan word en ek ag die kliniese maatstaf vir die effektiwiteit van digitalis middele nie gesien suiwer

in die diurese wat dit verwek nie. Die diuretiese werking van digitalis by hart pasiënte is 'n totale resultaat van sy werking op die gehele sirkulasie apparaat en van sy suiwer diuretiese werking. Altyd sal die werking van salyrgan hierin beter wees. Tog word die diurese, gewigsverlies en alles wat daarmee gepaard gaan gebruik as aanduiding van die diuretiese werking. Om die resultaat aan te toon is die hart pasiënte op die gebruikelike vog beperking gestel; dit het gewissel van 800 tot 1200 k.s. per dag. Die gewig is verder om die ander dag of anders $1 \times$ per week nagegaan. Ander terapie wat aanwending gevind het was veral xanteïne preparate; hiervan was eufilline as suppositorium of intraveneus 'n goeie hulpmiddel. Geval J. B. demonstreer ewewel die soortgelyke eindresultaat met cedilanid bereik, terwyl die bloeddruk dieselfde gebly het of selfs iets gedaal het.

Uit die begrippe oor die dinamiese verhoudinge in die sieke kardiovaskulêre stelsel, van WENCKEBACH ⁹⁰⁾ tot HARRISON ³³⁾, word onder die beeld van volledige insufficiëntia of decompensatio cordis, liever gesê hartspierswakte, verstaan 'n toestand waarby die primêr versakende linker kamer aanleiding gee tot long stuwings: dispnoe, asma kardiale, long oedeem; waarop die versaking van die regter kamer volg met stuwings in die groote veneuse sisteem opgesette lewer en kardiale deur swaartekrag beïnvloede oedeem, askites, hidrotoraks, stuwingsbronchitis.

By die primêre regs versaking, klinies veral by cor pulmonale en pericarditis adhaesiva, is die beeld uitsluitend die van stuwings in die groot veneuse sisteem; by die sekondêre regs versaking veral by mitralis stenose en koronêr sklerose, kan dikwels klinies die beeld ook geheel op die voorgrond staan deurdat die beeld van links versaking slegs kortdurend voorafgegaan het. By die primêre regs versaking is daar hoë veneuse druk by normale sirkulasie tyd en meestal verlaagd soms normale vitale kapasiteit. By die sekondêre regs versaking is al drie waardes verander.

By die links versaking (hipertensie, aorta insuffisiëntie, miokard fibrose) is die kliniese verskynsels van dispnoe en asma kardiale op die voorgrond met verlengde sirkulasie tyd en verminderde vitale kapasiteit sonder verhoogde veneuse druk.

Die veneuse druk is egter nie in alle gevalle van regs versaking volgens bloedige metode van meting verhoog nie. Hier is die kliniese waarneming volgens LEWIS ⁵⁴⁾ waarskynlik van groter waarde.

By die beginnende hartspierswakte kan daar alleen kortdurende

tydperke van egte insuffisiensie bestaan; by die rus tydens ondersoek sal al die metodes tot waarneming van insuffisiensie dan normaal kan uitval. Hier is die subjektiewe klag en die elektro-kardiografiese aantoning van hart beskadiging vrywel die enigste afwykinge.

Indeling.

In die tabel is die groep indeling as volg:

1. Gevalle met volledig onvoldoende hartspierwerking.
A. op die bodem van klepgebreke: 16.
B. op die bodem van primêre hartspier aandoeninge: 24.
2. Gevalle met links versaking.
Almal op die bodem van primêre hartspier aandoeninge: 21.
3. Gevalle van regs versaking.
Almal gevalle van longhart: 3.
4. Angina pectoris: 8.
5. Hartafwykinge by infeksie siektes: 8.
6. Hartafwykinge by tireotoksikose: 4.

In die tabel is geskei die volledig uitgewerkte gevalle en die pasiënte, waarby die gegewens meer beperk was.

Verder is in die teks verskillende ander pasiënte verwerk, wat nie in die tabel voorkom nie, omdat hulle daarvoor minder geskik was (byv. poliklinies ondersoekte gevalle).

By die ondersoek was altyd in die eerste plaas 'n begin periode van uitsluitend observasie onder bedrus, soutlose ete en beperkte vog ingelas (3—5 dae). Daarna het die behandelingsperiode met digilanid C gevolg onder presies dieselfde omstandighede (meestal 1—2 weke). Tenslotte het by vele pasiënte 'n laaste periode gevolg, waarin die behandeling afgesluit is met 'n kuur van salyrgan inspuitinge, waaruit geblyk het in hoeverre die resultate van die cedilanid behandeling te verbeter was.

Ek het slegs enkele male na die cedilanid behandeling in vergelykingsperiode met digitalis poeier ingestel (sien o.a. kurves) omdat 'n suiwere vergelyking op hierdie wyse myns insiens nie te verkry is nie.

Groep 1. A. Volledige hartspierswakke deur klepgebreke.

16 gevalle: hiervan 11 volledig ondersoek, minder volledig 5 gevalle; van hierdie groep was daar,

7 gevalle van suiwere mitralis gebrek, 4 gekombineerde,
5 gevalle van suiwer aorta gebreke.

Polsritme en frekwensie.

11 van die gevalle het snelle atrium fibrillasie getoon (geen enkel geval met langsame atrium fibrillasie nie). Van die orige pasiënte het 3 'n lig versnelde sinus ritme gehad, 1 'n duidelik versnelde sinus ritme en 1 'n Tawara ritme.

Röntgen ondersoek.

In alle gevalle het die foto 'n duidelike hartvergroting, soms met tiperende vorme, aangetoon. Hierby was longstuwing en hidrotoraks ook baie keer aanwesig.

Elektrokardiogram.

Die afwykinge hiervan is in die tabelle en kurwes vermeld en word hier nie verder in besonderheid bespreek nie. In meeste gevalle was daar behalwe die patologiese ritme veranderinge, verskynsels wat wys op 'n minder of meer sterk hartspier beskadiging.

Diurese.

In die tabelle is vermeld die gemiddelde vir die voorafgaande observasie periode en die vir die periode van cedilanid behandeling.

Gewig.

Aangegee is die gewigte voor en na die cedilanid behandeling, dus op die einde van die voorafgaande observasie behandeling en op die einde van die cedilanid behandeling.

Sirkulasie tyd.

In die 14 gevalle ondersoek was die sirkulasie tyd steeds sterk of vry sterk verlangsaam, op een pasiënt na (aorta gebrek met subakute nefritis, seer lae ureum reinigingswaarde volgens v. SLYKE, sterke oedeem) wat 'n sirkulasie tyd van 12 sek. getoon het.

Vitale kapasiteit.

Hiervan is by 11 pasiënte bepalinge gedaan voor en na cedilanid behandeling. Ek het die waardes verkry as sodanig gemeld en

nie gebruik gemaak van 'n formule (byv. die van WEST) om die veranderinge in persente van die norm uit te druk nie. Die waardes was by al die pasiënte ondersoek, minder of meer sterk verlaag, die styging na cedilanid behandeling was in alle gevalle duidelik.

Veneuse druk.

Dit is by 10 pasiënte bepaal, by 4 was dit normaal, by die andere duidelik verhoog voor die begin van cedilanid behandeling.

Galaktose proef volgens Fiessinger.

Die lewerfunksie proef is by 11 van die pasiënte bepaal (steeds na uitgisting van die urines). By 3 pasiënte is 'n duidelike stoornis gevind; dit was al drie mitralis gebrek gevalle, waarvan 2 'n sterk verhoogde veneuse druk vertoon het.

Ureum reinigingswaarde volgens v. SLYKE.

Dit is nagegaan by 10 pasiënte en was by 6 hiervan normaal (bo 60 %), by 3 pasiënte lig verlaag, by 2 pasiënte sterk verlaag (hiervan het 1 'n subakute nefritis gehad).

Eiwit spektrum van die bloedserum is by 9 pasiënte ondersoek. Albumine eiwit was by 3 gevalle onder 2.5 gr %, die globuline eiwit was by 5 pasiënte verhoog gevind (bo 2.5 gr %), slegs by 1 pasiënt bo die 3.6 gr %.

Kort samegevat was die resultaat van die digilanid C behandeling, waarvan in die tabel ook aangegee is hoe dit geskied het, as volg: By die gevalle van snelle boesem fibrillering het daar altyd 'n sterk snelle polsdaling opgetree, in die geval van Tawara ritme het die frekwensie gelyk gebly, by die 3 pasiënte met lig versnelde sinus ritme het by die 1 slegs geringe daling opgetree, by die met snelle sinus ritme 'n duidelike daling. By hierdie gevalle het geen ritme verandering plaasgevind nie, die atrium fibrillasie het gebly.

Die Röntgen fotos het by al die gevalle 'n duidelike verkleining getoon, longstuwing en transsudate het altyd verdwyn (sien tabel en fotos).

Die veranderinge in die elektrokardiogram is in die tabel en in kurwes weergegee. Daar was dan steeds sprake van verandering in terme van 'n verbetering na cedilanid behandeling; wat nie

patologies was nie, het gelyk gebly; toksiese verskynsels was nie waargeneem nie.

Die diurese was by 12 pasiënte sterk verhoog tydens die behandeling, by 2 pasiënte het dit gelyk gebly, by die orige pasiënte is geen noukeurige aantekening gemaak nie.

Die gewigsdaling was hiermee ooreenstemmend, by 13 gevalle duidelik tot sterk, by 1 gering, by 2 was dit nie gevolg nie.

Die sirkulasie tyd het by alle pasiënte met sterk verlengde omlooptye duidelik verbeter, dog dit het slegs by 3 gevalle volledig normaal geword. Die vitale kapasiteit het soos reeds gemeld, duidelik verbeter, meestal met meer dan 1 liter. Die veneuse druk het by alle gevalle waar dit verhoog was normaal geword.

Die ureum reinigingswaarde van v. SLYKE het by die 2 lig verlaagde waardes verbeter tot normaal, by die een pasiënt met sterk verlaagde waarde het dit gestyg van 32 op 54%, die ander pasiënt met subakute nefritis het oorleed.

Met hierdie gegewens blyk dus ook wel heel duidelik dat in elk opsig 'n sterk en snelle verbetering onder invloed van die cedilanid behandeling verkry is, ook in vergelyking met die observasie periode, terwyl toksiese verskynsels geheel ontbreek het by hierdie gevalle.

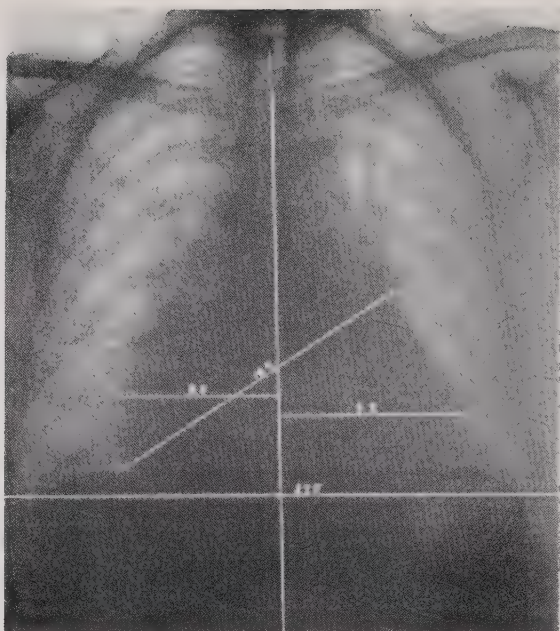
Belangrik was dat ten opsigte van die sieke met boesem fibrillering die werking van die cedilanid minstens gelykwaardig te noem was aan die van digitalis poeier soos uit ervaring geleer (sien kurve); die diuretiese werking was daarby besonder duidelik.

As voorbeelde gee ek:

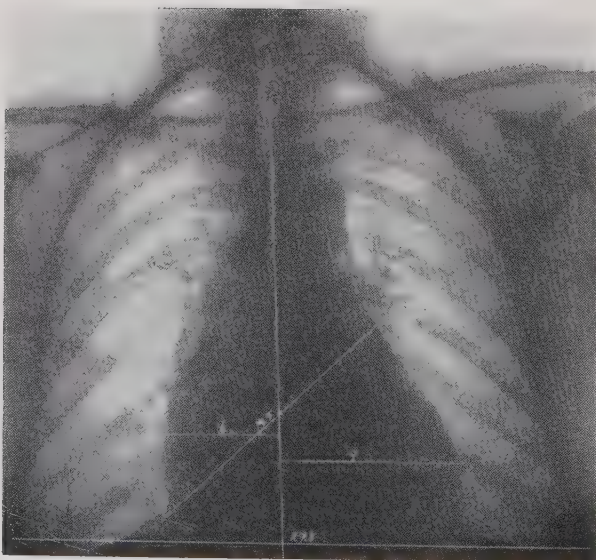
Geval F. D. Vrou 65 jr, gehuwd. In 1936 reeds opgeneem gewees vir gede-kompenseerde mitralis insuffisiënsie. Sy het toe daarby gehad 'n anamnese van galsteen aanvalle met kortademigheid en dikke voete. By ondersoek 'n groot hart na regs vergroot met sistoliese geruis aan punt, onreëlmatige slag 88 p. m., defisit 30 p. m. Tensie 155/100, voelbare lewer, beenoedeem. Hartfoto regsvorm, slikfoto uitbogting van oesofagus. E.K.G.: Atriumfibrillasie, verder geen besonderhede. WR.—, Kahn +. Behand. met dig. purpurea.

In 1939 hartkloppinge, duiseligheid en watersug. By ondersoek groot hart, na beide kante met sterke long stuwing, beenoedeem. Behand. met d. purpurea. In 1941 aanvalle van benoudheid na inspanning en snags na inslaping, moet dan bed uit, daarby hartkloppinge, veel nikturie, dikke voete eers saans, later byna gehele dag. Vroeëre siektes: herhaalde aborti, rumatiek koors.

By ondersoek: Sianose, pols 90, defisit 20 p. m. totaal onreëlmatig en ongelyk. Tensie 150/90. Hart: geen iktus voelbaar, l. grens in voorste oksellyn, regter grens 2 sm regs van sternum. Luide 1e punttoon met sistoliese geruis, $P_2 > A_2$. Lange beidersyds flanke gedemp met veel vogtige rhonchi agter onder. Lewer vlb. 3 sm; sterke sakraal en beenoedeem.



Geval F.D.
FOTO 1



Geval F.D.
FOTO 2

Geval	Geslag	Ouderdom	Diagnose	Tydsduur van behandeling voor en met Cedilamid	Pols	Foto	E.K.G.
G. B.	vr.	34	mitralis stenose	4 3 20	(hart 144 pols 84) (hart 80 pols 72) (hart 70 pols 66)	14/24 longstuwing ++ 13/24 opgehelder	Atr. fibrill. $\pm$ 140, regs tipe. ST ₂ en ₃ verlaag A.F. 74. ST ₂ en ₃ verlaag
F. D.	vr.	65	mitralis stenose lues	5 6	(hart 100 pols 86) (hart 62 pols 60)	17.7/27.5 sterke longstuwing 15/27.5 opgehelder	A.F. $\pm$ 115. links tipe! Q.R.S. 0.12" A.F. $\pm$ 60. Q.R.S. 0.10"
F. K.	vr.	52	mitralis stenose	4 4	(hart 115 pols 90) (hart 80 pols 75)	15/28 14/28 (na 6 dae)	A.F. $\pm$ 105. A.F. $\pm$ 82.
R. V.	m.	46	aorta stenose + insuff. nefritis	1 3	82 70	19/31 transsudaat	S.R. 82. links tipe T ₁ — alle T klein gel S.R. 70. ekstrasistolie ST ₁ en ₂ sterk verlaag
H. J.	vr.	53	aorta insuff.	6 7	82 60	16.5/27.5 14/27.5	S.R. 88. S.R. 60. ST ₁ en ₂ duid. verlaag
J. S.	m.	58	aorta insuff. mitr. stenose lues	4 10	75 70	18.5/31 longstuwing 17/31 verbeter	S.R. 75. Q.R.S. 0.12" T ₁ en T ₂ — neg. S.R. 70. ST ₂ verlaag
A. A. S.	m.	68	aorta insuff. mitr. stenose	4 10	(hart 134 pols 116) (hart 82 pols 78)	19/32 transsudaat 17.5/32 helder	A.F. $\pm$ 128. A.F. $\pm$ 84.
J. v. H.	m.	59	mitralis en aorta stenose	2 12	(hart 92 pols 60) (hart 64 pols 60)	19/28 sterk gestuwd 16.5/28 opgehelder	A.F. $\pm$ 104. Q.R.S. 0.12" Klein T A.F. $\pm$ 62.
P. S.	m.	46	mitralis insuff.	3 12	(hart 144 pols 70) (hart 88 pols 80)	17.8/30 stuwing + transs. 16/30	A.F. $\pm$ 140. A.F. $\pm$ 90.
G. de J.	m.	71	aorta insuff.	4 11	(hart 122 pols 102) (hart 66 pols 62)	18/31.5 16.5/31.5	A.F. 108. Q.R.S. 0.16" klein T toppe
G. D.	vr.	29	mitralis stenose	5 3	88 70	16.5/25.5 long-stuwing 15.2/25.5 opgehelder	S.R. 90. ST ₂ en ₃ sterk verlaag S.R. 72. ST byna isoelektries
D. G.	vr.	60	mitralis stenose	2 3 dae	(hart 160 pols 90) (hart 94 pols 90)	16/29 15/29	A.F. $\pm$ 155 klein T toppe A.F. $\pm$ 92

Diurese gemiddeld p. d. voor en tydens behandeling op 800 k.s. vog p. d.	Gewig kg	Sirk. Tyd sek.	Vitale Kapa- siteit liter	Veneuse druk H ₂ O mm	Galaktose belasting Fiessinger uitgeskei in 4 uur	v. Slyke	Eiwit Spektrum	Terapie
300	40.2	26	1.2	170	3 gr. 20 ⁰ / ₀₀	C _s 120%	Alb. 2.3 % Glob. 3.46%	intrav. 1.6 mgr. in 4 dae
1230	32.7	20	2.2	80		C _s 93%		peroraal 14.4 mgr. in 14 dae.
950	69	30	2.5	160	geen uitskeiding	C _s 32%	Alb. 2.4 % Glob. 3.7 %	peroraal 14 mgr. in 15 dae.
1150	65.5	28	2.55	85		C _s 54%		
800	57	32	2.0	180		C _s 62%		intrav. 1.6 mgr. in 4 dae.
1500	52	24	3.1	100				
600	—	12	1.1	110	geen uitskeiding	C _s 11%	Alb. 2.5 % Glob. 3.2 %	intrav. 0.6 mgr. in 3 dae.
1200	—	12	2.3					
350	65	25	2.5	40	0.3 gr. 4 ⁰ / ₀₀	C _s 90.4%	Alb. 4.07% Glob. 2.58%	peroraal 5.2 mgr. in 7 dae.
1650	61	15	3.2	—				
800	72	38	2.1	—		C _s 53%		intrav. 0.8 mgr. p. d.
1800	67	27	3.5			C _s 58%		peroraal 1 mgr. p. d.
700	75	37	2.1	140	0.2 gr. 1.3%	C _s 98.5%	Alb. 4.27% Glob. 1.66%	peroraal 1 mgr. p. d.
2000	67	27	3.6	40				
600	78.3	55	2.8	70	0.69 gr. 7.28 ⁰ / ₀₀	C _s 67%	Alb. 3.55% Glob. 3.08%	peroraal 0.75 mgr. + 3 × ½ k.s. Salyrgan.
2700	63.5	25	3.9	—				
850	72	26	2.25	135	1.77 gr. 14 ⁰ / ₀₀	C _s 82%	Alb. 4.5 % Glob. 2.02%	peroraal 20 mgr. in 12 dae.
2300	63	13	—	20				
1300	62.8	30	2.3	80	geen uitskeiding	C _s 56.6%	Alb. 4.4 % Glob. 2.06%	intrav. 1 × 0.4 mgr
1200	55.3	26	3.1	—		C _s 71%		peroraal 0.75 mgr. p. d.
1100	57	28	2.05	40	2.64 gr. 16 ⁰ / ₀₀	C _s 55%		0.75 mgr. peroraal p. d.
1650	54	18	2.5	—	1.17 gr. 8 ⁰ / ₀₀	C _s 99.8%		
900	60	32						intrav. 0.4 mgr. p. d.
1900	54	26						

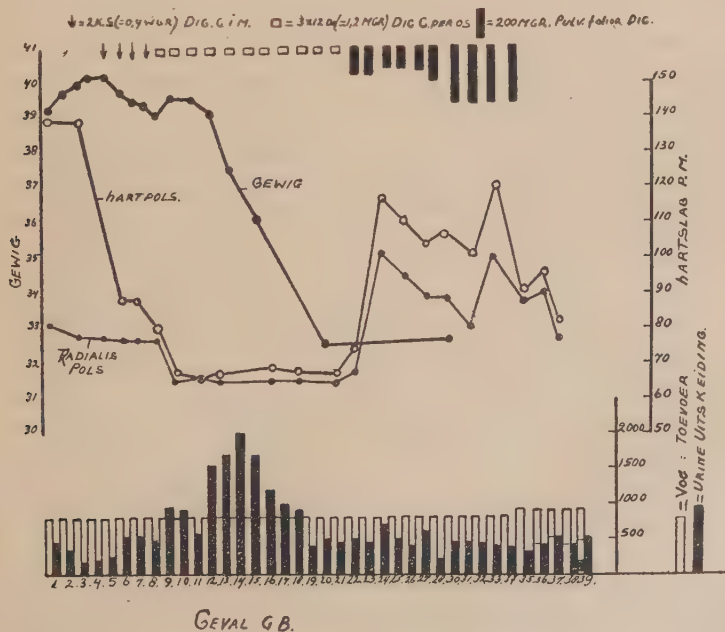
Geval	Geslag	Ouderdom	Diagnose	Tydsduur van behandeling voor en met Cedilanid	Pols	Foto	E.K.G.
A. R.	vr.	30	mitralis stenose	1 6	(hart 135 pols 120 (hart 79 pols 74		A.F. $\pm$ 125 klein T toppe ST ₁ en ₃ verlaag A.F. $\pm$ 75 geen verandering
H. B.	m.	46	endokarditis lenta aorta insuff. nefritis	7 14	120 80	19/32	S.R. 118 verlaagde ST ₁ en ₁ by links tipe S.R. 76 vrywel gelyk. 1 Tawara slag
v. A. B.	vr.	56	aorta insuffisiensie	2 8	50 50	18/28 17/28	Tawara ritme 52 p.m. Tawara ritme 52
E. V.	m.	25	aorta insuffisiensie residiverend rumatiek	14 6	96 75		S.R. 80 P.Q. 0.20" Geen dekompensasie S.R. 70 P.Q. 0.16"
W. C.	vr.	42	aorta stenose mitralis stenose	2 4	(hart 120 pols 96 (hart 67 pols 60	16/29	A.F. $\pm$ 115 l. tipe A.F. $\pm$ 72

Die kurve F.D. vertoon selfs by die hartpasiënt met komplikasies: lues, koors, lae ureum reinigingswaarde en hoë besinkingssnelheid, 'n snelle en duidelike werking van die cedilanid na die observasie periode. 'n Duidelike polsdaling met verkleining van die pols defisit gaan gepaard met 'n sterke diurese. By 'n langsame daling van sirkulasie tyd en gewig is daar 'n snelle sterke styging van die vitale kapasiteit en 'n normale veneuse druk verkry. Tydens die salyrgan terapie kom daar noueliks 'n versterkte diurese, die vitale kapasiteit styg iets hoër, die sirkulasie tyd, gewig en pols bly gelyk.

Geval G.B. Vrou 34 jr. Dispnoe by inspanning al 6 jr. Moet al 2 jr. smiddags rus, 4 weke gelede na bed, hartkloppinge, nagtelike benoudheid, dik voete en hande. Vroeëre siektes: rumatiekkoors 19 jr. te vore.

O n d e r s o e k : Klein vrou met sterk dispnoe en sianose, pols 90 onreëlmatig, ongelyk. Tensie 140/110, Ademhg. 40 p. m., halsvenepols halfweg aan die hals. Hart: na links en regs vergroot, sistoliese geruis en roffeland diastoliese geruis aan punt, $P_2 > A_2$. Long regs a.o. gedemp, verder veel vogtige rhonchi beidersyds. Lewer 3 s.m. vlb. pynlik, sterk sakraal en beenoedeem. Urine: alb. ++, Urob. neg. v. Slyke C_s: 93%, Galaktoseproef: 3.0 gr, 20 ‰ in 4 uur, Plasma Cl. 91 m. aeq. ‰, Bl. Eiwit alb. 2.3 gr % glob 3.5 gr %, Takata-Ara positief. Sputum hartgebrek-selle +. E.K.G.: Atrium fibrillasie $\pm$ 140 p.m., regs tipe; diepe S₂, ST₂ en ₃ duidelik verlaag. T. klein.

Diurese gemiddeld p. d. voor en tydens behandeling p 800 k.s. vog p. d.	Gewig kg	Sirk. Tyd. Sek.	Vitale Kapa- siteit liter	Veneuse druk H ₂ O mm	Galaktose belasting Fiessinger uitgeskei in 4 uur	v. Slyke	Eiwit Spektrum	Terapie
1200	52							peroraal 1.5 mgr. p. d.
2100	44							peroraal 1.2 mgr. p. d.
Temp. 38.2—39.6 ° C.								peroraal 0.8 mgr. p. d.
		28						peroraal 33.6 mgr. in 4 weken.
		20						
		16	4			C _s 68%		
400	60	32						intrav. 0.6 mgr. p. d.
400	59	20						



Die kurve tabel van hierdie geval G.B. illustreer heel mooi die snelle en duidelike veranderinge wat plaasgevind het in die by gewoon algemeen ondersoek vasstelbare afwykinge, n.l. tydens die observasie periode van vier dae

bly die pols en hart frekwensie met groot defisit gelyk, die gewig neem toe, die diurese neem nog af, direk met die aanvang van cedilanid behandeling 0.4 mgr. p. d. intramuskulêr, daal die hartslag in 1 dag van 140 op 90 p. m., in 3 dae tot 80, in 5 dae tot 65 p. m. en tegelykertyd daal die pols defisit van ± 60 p. m. op ± 12 en dan op ± 4 p. m. Daarby tree op 'n stygende diurese met gewigsdaling, na 7 dae is die diurese seer sterk, tot 2 L per dag, om na 6 dae weer af te neem, die gewig daal in dieselfde tyd van 40 kg. op 32.6 kg. Die terapie is na 4 inspuitinge verander tot 1.2 mgr. peroraal per dag. Na die pols konstant geword het met klein defisit is oorgegaan tot digitalis poeier behandeling ens. 200 mgr. per dag, later selfs 400 mgr. per dag vir 'n totaal van 10 dae. Hierby het die hartslag onmiddellik met weglating van die cedilanid gestyg van 68 op 118 p. m. (met pols defisit), wat pas na 10 dae weer gedaal het op 80 p. m. Die diurese het hierby duidelik klein gebly, nie hoër as 700 ks. p. d. nie. Die tabel demonstreer dus die snelle chronotropiese werking, die sterk diurese en 'n sterker werking as digitalis poeier op die hartslag.

Groep 1 B. Volledige hartspierswakte deur primêre hartspieraandoening.

Totaal 30 gevalle, waarvan 24 in die tabel opgeneem, 13 volledig ondersoek, 11 minder volledig.

Die ouderdomme het gestrek van 40 tot 77 jaar.

In 5 gevalle was die volgende komplikasies by: spruw, pernisiëuse anaemie (Hb. 20%), diabetes mellitus (prekomateus), gálblaas empieem en vetsug. In hierdie groep het die meeste hipertensies voorgekom (10).

Pols ritme en frekwensie.

In die tabel is opgeneem 14 pasiënte met atrium fibrillasie, waarvan 9 met snelle ritme, 5 met langsame atrium fibrillasie, 1 geval het snelle sinus ritme vertoon, die ander 9 het matig versnelde sinus ritme vertoon.

Röntgen ondersoek.

By alle gevalle was 'n duidelike vergroting van die hart vasgestel, meerdere met longstuwing en transsudate.

Elektrokardiogram.

Behalwe die ritme stoornisse is met die uitsondering van 4 gevalle by almal ligter of swaarder miokard afwykinge vasgestel, soos geuit in verandering van die Q. R. S., ST en T golwe.

Diurese.

Die gemiddelde diurese per dag vir die observasie periode en vir die tydperk van cedilanid behandeling is gegee.

So ook is die *gewigte* aan die end van die observasie en van die cedilanid behandeling gegee, waaruit die daling tydens cedilanid behandeling te sien is.

Sirkulasie tyd is by 21 gevalle bepaal, waarvan almal 'n sterk of vry sterk verlangsaaming in die omloop tyd aangetoon het.

Vitale kapasiteit.

By die 11 gevalle, waarby dit bepaal is, was dit by 9 gevalle sterk verlaag. By 2 gevalle was dit nog betreklik hoog. Ook hier is soos in die vorige groep alleen die verkreeë waardes as sodanig gemeld en geen gebruik gemaak van formules nie. Die gemelde bepalinge is gedoen direk voor en direk na cedilanid behandeling.

Die Veneuse Druk was by die 12 gevalle, by wie dit bepaal is alleen by 6 duidelik verhoog.

Die galaktose proef volgens FIESSINGER is by 11 gevalle bepaal, alleen by 3 gevalle was dit lig tot duidelik gestoor, waarvan 1 geval sifilis as komplikasie vertoon het.

Die ureum-reinigingswaarde volgens v. SLYKE is by 19 gevalle bepaal. By drie gevalle was dit sterk verlaag (28 %, 34 %, 24 %), een waarvan met 'n vergroot prostaat. By 10 gevalle was dit lig verlaag.

Eiwit spektrum van die bloed serum is by 14 gevalle bepaal, waarvan maar 1 geval 'n lae albumine gehalte (2.6 gr %) vertoon het. Die globuline was by 5 gevalle lig tot duidelik verhoog gevind.

Die terapie en tydsduur daarvan word in die tabel weergegee. As resultate van die behandeling met cedilanid is te sien:

By alle snelle atrium fibrillasies 'n duidelike en snelle daling van die hartslag frekwensie en kleiner wording van die pols defisit, een atrium fibrillasie het verander in Tawara ritme. By die 5 pasiënte met langsame atrium fibrillasie was daar alleen nouelike tot ligte daling te konstateer, byv. 78 op 60, 70 op 60, 58 op 56.

By die een geval met snelle sinus ritme het die pols duidelik gedaal (125 op 80 p.m.), by die andere met lig versnelde sinus ritme was daar ook 'n ligte daling.

Die Röntgen ondersoek het, met een uitsondering waar die mate aan die bowegrens van normaal is, in alle gevalle 'n duidelike verkleining en tonisering van die hart aangetoon; daarby het verksynsels van longstuwing en hidrotoraks verdwyn (sien tabel en fotos). Die veranderinge in die elektrokardiogram is in die tabel weergegee en vertoon vrywel steeds 'n meer normale beeld na behandeling. Die diurese was by 21 gevalle sterk verhoog, gepaard gaande met 'n duidelike gewigsdaling. By 1 pasiënt was daar weinig verhoging. By twee gevalle is geen aantekening gemaak nie.

Die sirkulasie tyd het by alle gevalle gedaal, slegs by 7 gevalle het dit normaal geword. Daar was een uitsondering, waarby dit gelyk gebly het.

Die vitale kapasiteit het by al die gevalle, waarby dit bepaal is 'n duidelike styging getoon.

Die veneuse druk het by die pasiënte, waarby dit verhoog was normaal geword met een uitsondering, waar dit gedaal het van 260 mm op 110 mm. By twee van die drie gevalle met sterk verlaagde ureum-reinigingswaarde is 'n herbepaling na behandeling, waarby 'n duidelike styging gesien is (34% op 56% en 24% op 65 %).

Dit is dus duidelik, dat met die Digilanid C behandeling by al die pasiënte in alle opsigte 'n verbetering ingetree het wat snel, gewoonlik in 7—10 dae, duidelik meetbaar was. 'n Klein dosering was genoegsaam om die verandering teweeg te bring.

Opvallend in hierdie groep is die werking by die pasiënte met langsame atrium fibrillasie, waar die uitkoms in die bogemelde maatstawwe net so duidelik was as by die pasiënte met snelle atrium fibrillasie. In hierdie groep soos ook by die langsame sinus ritme het die inotropiese (strofantienagtige) werking, die grootste deel aan die resultate. Ook by hierdie groot groep is die werking op die atrium fibrillasie snel en kragtig soos gesien in die kleepgebreke groep. By 12 van die totaal van 30 pasiënte was dit nodig geag om die digilanid C intraveneus toe te dien. Intramuskulêre inspuiting in oedemateuse weefsel sou geen sneller toevoer verseker nie.

In 10 gevalle is die intraveneuse terapie na 5—14 dae peroraal voortgeset. In 18 gevalle is die terapie van die begin af peroraal met uitstekende resultaat.

Geval B.T. Vrou 71 jaar met anamnese van galstene, pyn aanvalle onder die regter ribbeboog met ikterus en acholiese ontlasting. Daarby gedurende die laatste 6 maande veel hartkloppinge sneller kortademigheid, nagtelike dispnoe, saans dikke voete, nikturie, soms pektangineuse laste by loop met substernale pyn en uitstraling in die linker arm. Vroeëre siekte: rooivonk, geen rumatiekkoors.

O n d. Dik vrou met sianotiese wangblos in ortopnoe, pols 120 volkome onreëlmagtig en ongelyk, arteriosklerose. Tensie 190/135. Hals gestuwde vene met pulsasie tot 4 s.m. bokant klavikel. Hart na links en regs vergroot, aan punt luide 1e toon, sistoliese geruis, $P_2 > A_2$. Longe a.o. krepiteering. Lewer 3 s.m. vlb., pynlik. Oedeem sterk aan sakrum en bene.

Bloed: Alb. 3.68 gr %, Glob. 3.4 %, Galaktose proef 0.4 gr in 4 uur, v. Slyke C_s 57%, Sirkulasie Tyd 46 ", Ven. Druk 21 s.m., Vitale Kap. 1200 k.s.

Hartfoto: groot skoenvormig hart, links vorm, sterk long stuwing en hidro-toraks, mate 15.5/27.

E.K.G.: Atrium Fibrillasie, 1. tipe, P. Q.: 0.18", Q.R.S.: 0.16"; breë S golf (Wilson blok). ST₃ hoë afgang. Dus miokard fibrose met Wilson blok, koronêr insuffisiënsie.

Terapie.

1. Soutloos etc.

800 ks. vog p. d.

Bedrus (3 dae)

pols 80 → 104.

Diurese 440 k.s. gemid-

deld. Subjektief. 2 ×

nagtelike asma kardiaale.

Tensie 190/135.

S.T. 46".

V.D. 21 s.m.

V.K. 1.2 L.

2. Soas 1. tewens Digi-

lanid C. (15 dae). 2 dae

0.8 mgr intraveneus.

pols 100 → 60.

Diurese 480 k.s. p.d.

gemiddeld. Subjektief,

geen asma kardiaale.

3 × 10 dr. = 1 mgr p. d.

5 dae. Pols bly 60—70,

diurese 1880 k.s. gemid-

deld. Gewig daal 5.3 kg,

hierna 8 dae 0.5 mgr per

os, pols bly 60—70 diu-

rese matig 650 k.s. gewig

daal 3.6 kg. In die tyd

geen asma kardiaale aan-

val gehad nie, 2 × gal-

steen aanval, veel las

van ruktus. Tensie ge-

daal op 150/100. Sirku-

lasie T. 29" V.D. 10 s.m.

V.K. 2.7 L.

3. Salyrgan (21 dae)

met NH₄Cl, Eufilline en

Cedilanid,

pols bly benede 70.

Diurese 700 k.s.

Gewig daal 4.7 kg.

Toestand by ontslag

goed.

Subjektief goed.

Totaal verbruik 1.6 mgr intraveneus in 2 dae.

20 mgr per os in 35 dae.

Geen toksiese verskynsels.

Dit was 'n tipiese verloop na cedilanid terapie.

Geval	Geslag	Ouderdom	Diagnose	Tydsduur van behandeling voor en met cedland	Pols	Foto	E.K.G.
P. D.	vr.	71	miokard fibrose koronêr sklerose diabetes mellitus	11 11	126 78	14/25 gestuwd + transsudaat 13/25.5	S.R. 125. uitters klein T-toppe ST ₁ verlaag S.R. 80. T toppe iets groter
J. de J.	m.	46	miokard fibrose	4 7	74 68	14/28 14/28	S.R. 75. ST ₁ en ₂ lig verlaag S.R. 75.
P. K.	m.	61	miokard fibrose hypertensie	6 11	(hart 110 pols 75 (hart 76 pols 70	17/29 gestuwd klein trans. 15/29	klein T toppe, Q.R.S. A.F. 118. 0.10'' ST ₂ en ₁ verlaag A.F. 78. T toppe duideliker
H. v. d. W.	m.	53	miokard fibrose	3 7	80 55	17/35 17/35	Q.R.S. 0.12'' S.R. 80. ST ₂ en ₃ verlaag S.R. 60. ST vrywel isoelektries
H. B.	vr.	66	miokard fibrose	5 14	88 75	17/27½ transsudaat opgehelder	kl.kompl. Q.R.S. O. 16'' klein T toppe. ST ₂ en verlaag. S.R. 80. Q.R.S. 0.12'' S.R. 75. ST ₂ isoelektries
F. F.	m.	58	miokard fibrose	6 7	(hart 74 pols 68 (hart 62 pols 60	17/31 gestuwd 16/31	A.F. plm. 78. S ₂ diep A.F. ± 60. S ₂ normaal
B. N.	m.	57	miokard fibrose koronêr insuff.	4 13	110 75	19/30 sterk gestuwd 16.5/30 volledig helder	ST ₁ en ₂ verlaag S.R. 98. Q.R.S. 0.10'' T ₁ en ₂ heel klein S.R. 75. ST isoelektr. heel klein T toppe
H. D.	m.	77	miokard fibrose lues koronêr insuff.	1 9	(hart 72 pols 64 (hart 57 pols 55	17/26 transsudaat 14.5/26 helder	A.F. ± 70. heel klein T toppe Q.R.S. 0.12'' A.F. ± 60. weinig verschil klein kompl. Q.R.S. 0.14''
N. V.	vr.	68	miokard fibrose koronêr sklerose	6 18	93 72	15.5/26 sterk gestuwd 13/26 fraai op- gehelder	S.R. 90. klein T toppe S.R. 75. Q.R.S. 0.8''
B. T.	vr.	71	miokard fibrose koronêr sklerose	3 5	(hart 125 pols 105 (hart 70 pols 65	15.5/27 stuwing 14/27	Q.R.S. 0.16''. A.F. ± 115. Wilson blok. T toppe klein. A.F. ± 75. Q.R.S. 0.12'' hypertensie tipe
J. v. d. W.	m.	61	miokard fibrose hypertensie griep	2 8	(hart 112 pols 98 (hart 83 pols 78	19/27 16/27	A.F. ± 120. A.F. ± 86.
S. K.	m.	55	miokard fibrose hypertensie	8 8	100 70	19/29 transsudaat 18/29 opgehelder	Q.R.S. 0.12'' S.R. 104. ST ₁ en ₂ verlaag S.R. 70. ST verbeter. Q.R.S. 0.10''

Diurese gemiddeld p. d. voor en tydens behandeling p 800 k.s. vog p. d.	Gewig kg	Sirk. Tyd sek.	Vitale Kapa- siteit liter	Veneuse druk H ₂ O mm	Galaktose belasting Fiessinger uitgeskei in 4 uur	v. Slyke	Eiwit Spektrum	Terapie
600 1550	65 61	26 16	1.5 3	80 —	0.5 gr. 4 ⁰ / ₀₀	C _s 50% C _s 68%	Alb. 3.7 % Glob. 2.4 %	peroraal 12.25 mgr. in 11 dae.
1000 1580	66 63	24 15	3.9 4.45	40 —	1.4 ⁰ / ₀₀ 0.24 gr.	C _s 60%	Alb. 3.81% Glob. 2.75%	peroraal 0.75 mgr. p. d.
1400 1500	67 63	39 17	2.6 3.65	70 —	1.5 gr. 8.4 ⁰ / ₀₀	C _s 48.3%	Alb. 3.8 % Glob. 1.95%	peroraal 0.75 mgr. p. d.
2000 2200	88 81	23 13	4.1 4.44	80 —	2.7 gr. 12.5 ⁰ / ₀₀	C _s 77%	Alb. 4.4 % Glob. 2.5 %	peroraal 0.75 mgr. p. d.
600 1850	62 58	45 26	1.0 1.95	150 —	geen uitskeiding	C _s 28.1%	Alb. 3.16 Glob. 3.19%	intrav. 4.8 mgr. in 14 dae.
800 1400	72 66	30 26	2.1 3.3	102 —	0.5 gr. 2.5 ⁰ / ₀₀	C _s 67%	Alb. 5.7 % Glob. 1.1 %	peroraal 1 mgr. p. d.
300 1500	71.5 60	48 26	1.7 3.2	260 110	0.51 gr. 4 ⁰ / ₀₀ 0.5 gr. 4.5 ⁰ / ₀₀	C _s 58%	Alb. 3.65% Glob. 2.3 %	intraveneus 7 mgr. in 15 dae.
700 1370	72 65	32 —	— —	— —	2.2 gr. 16 ⁰ / ₀₀	C _s 34% C _s 56%		peroraal 1.2 mgr. p. d.
200 1780	62 54	54 28	0.8 1.9	230 75	0.7 gr. 8 ⁰ / ₀₀	C _s 65.7%	Alb. 4.28% Glob. 2.4 %	intrav. 0.4 mgr. p. d.
400 1880	69.5 60.5	46 29	1.2 2.7	205 105	0.4 gr. 6 ⁰ / ₀₀	C _s 57%	Alb. 3.68% Glob. 3.39%	peroraal 1 mgr. p. d.
800 1600	76 71	42 20	1.8 3.4	120 80	—	C _s 66%	Alb. 3.2 % Glob. 2.4 %	intrav. 1 × 0.8 mgr. peroraal 0.8 mgr. p. d.
600 2000	76 63	38 22	— —	140 70	—	C _s 48%	Alb. 3.6 % Glob. 2.1 %	peroraal 1.5 mgr. p. d.

Geval	Geslag	Ouderdom	Diagnose	Tydsduur van behandeling voor en met Cediland	Pols	Foto	E.K.G.
J. N.	m.	65	miokard fibrose hipertensie	2 10	90 60	21.2/34 stuwing 18/34	S.R. 88. klein T toppe Q.R.S. 0.10'' S.R. 62. gelijk
S. B.	vr.	75	miokard fibrose hipertensie	3 8	(hart 140 pols 68 (hart 75 pols 60	17/28	A.F. $\pm$ 142. links type Q.R.S. 0.10'' klein T. A.F. $\pm$ 80. Q.R.S. 0.10'' duideliker
de V. D.	vr.	67	pankarditis	1 3	(hart 140 pols 120 (hart 107 pols 107	18/30	A.F. 135. T ₁ — T ₂ — Tawara ritme 107
M. de W.	m.	58	miokard fibrose lues	2 3	(hart 140 pols 84 (hart 60 pols 58	15/24 13/26	A.F. $\pm$ 150. verlaagde ST ₂ en klein T toppe A.F. 58.
D. v. d. K.	m.	40	spruw insuff. cordis Hb. 20%	1 9	88 50	19½/25 18/27	Q.R.S. 0.12''. Klein T toppe. Verlaagde ST ₁ en ₂ S.R. 50. Q.R.S. 0.08'' iso- elekt. T.
C. G.	m.	53	miokard fibrose	5 13	(hart 32 pols 72 (hart 73 pols 70	17/30 16/30	A.F. 100. klein kompl. geen T A.F. $\pm$ 70. bly gelyk
F. D.	m.	69	miokard fibrose hipertensie	1 8	(hart 160 pols 140 (hart 80 pols 72	17/31 15½/31	A.F. $\pm$ 158. A.F. $\pm$ 80.
H. G.	vr.	65	miokard fibrose hipertensie	4 6	(hart 124 pols 100 (hart 78 pols 68	17½/30 16/30	A.F. 130. A.F. 75.
F. G.	m.	76	miokard fibrose koronêr sklerose diabetes mellitis pernisieuse anemie	4 12	(hart 62 pols 54 (hart 58 pols 52	19/34	A.F. $\pm$ 58. geen T toppe. Q.R.S. 0.10''. ST ₁ en ₂ verlaag A.F. 56. vrywel gelyk ST ₂ verlaag
Y. K.	m.	51	kifoskoliose miokard fibrose	5 7	90 65		S.R. 88. klein T toppe. Q.R.S. 0.10'' S.R. 70. Q.R.S. 0.08'' ST iso- elekt., T toppe duideliker.
L. K.	m.	57	miokard fibrose vetsug	4 5	(hart 70 pols 60 (hart 58 pols 58	19/36 18/36	A.F. 70. klein kompl. klein T A.F. $\pm$ 50. ST ₁ heel lig verlaag
B. D.	vr.	63	miokard infark aneurysma cordis	1 2	(hart 152 pols 102 (hart 88 pols 78	17/27	A.F. 150. T ₁ — T ₂ — politope ek- strasistol. ST ₂ duid. verlaag A.F. $\pm$ 90. geen ekstrasistolie

Diurese gemiddeld p. d. voor en tydens behandeling op 800 k.s. vog p. d.	Gewig kg	Sirk. Tyd Sek.	Vitale Kapa- siteit liter	Veneuse druk H(O) mm	Galaktose belasting Fiessinger uitgeskei in 4 uur	v. Slyke	Eiwit Spektrum	Terapie
800 1300	77.2 64	28 28	2.8 3.6	30? —	geen uitskeiding	C _s 24% C _s 65%	Alb. 4.37% Glob. 2.89%	peroraal 0.75 mgr. p. d.
800 1950	60 55	40 23						intrav. 0.8 mgr. 1 x. Peroraal 1.5 mgr. 3 dae.
								intrav. 0.8 mgr. 1 x peroraal 1.5 mgr. p. d.
800 2300	70 61	33 19				C _s 54%		intrav. 0.4 mgr. p. d.
	Hb. 20%							
	Hb. 40%							intrav. 0.4 mgr. 3 x. peroraal 1.5 mgr. p. d. + bloed infuus.
900 1800	76 63	36				C _s 42%	Alb. 3.5 % Glob. 3.2 %	peroraal 1 mgr. p. d.
500 1550	72 61							intrav. 0.4 mgr. 1 x peroraal 1.5 mgr. p.d.
600 1950	69 61	44 26				C _s 54%		peroraal 0.75 mgr. p. d.
1000 1800	76 70	44 28	Hb. 46%			C _s 48%	Alb. 2.6 % Glob. 1.88%	peroraal 2 mgr. p. d. + pernaemon 2 c.c.
800 1400	68 65	28 18				C _s 46%		peroraal 1.2 mgr. p. d.
700 1900	98 93	29 18				C _s 69%		peroraal 1.2 mgr. p. d.
								peroraal 0.75 mgr. p. d.

Geval H.D., man 77 jr. Sinds 3 maande hewige aanvalle van substernale pyn en benoudheid veral na inspanning, gou kortademig, met veel hartkloppinge, saans dikke voete. Pynlike frekwente urinerig. Hoes veel.

Ondersoek. Sterk sianose, psigies gestoor, pols 64 p.m., volkome onreëlmstig en ongelyk. Tensie 120/60. Hart veral sterk na links vergroot, sistoliese geruis aan punt, met gesplete 2e toon.

Longe veel vogtige rhonchi a.o. Lewer nie voelbaar nie, ligte beenoedeem. Hartfoto: skoen hart 17/26 (dwars breedte), aorta sklerose, longstuwing; E.K.G.: Atrium fibrillasie en kamer ekstrasistolie, kleine T toppe; blaas retensie van 900 k.s., Groot prostaat. Bloed ureum 718 mgr ‰. Van Slyke: 34%. Plasma Cl 94 m. aeq. ‰. Galaktose proef: 2.2 gr en 16 ‰ na 4 uur. W.R.: + 10.

Terapie.

Salyrgan + Cedilanid.

Soutloos ete 800 k.s. vog p.d.

1.2 mgr. Ced. p. d. per os.

Digilanid C:

Diurese op 1 k.s. Salyrgan 2200 k.s.

1e dag 4 k.s., hierna 3×12 dr. = 1.2 mgr p. d.

Gewig daal 6 kg. in 7 dae, geen braak neiging.

Diurese 700 k.s. p. d. pols bly 60—50 p. m. Gewig daal 5 kg. in 5 dae; 7 kg. in 9 dae.

1 dag 3×75 mgr. pulvis fol. digitalis i.p.v. Cedilanid, $4 \times$ gebrak; gemobiliseer.

By geval D. v. d. K. was daar 'n spruw met sware anemie Hb. 20%, Ery: 600.000, met groot hart, galop ritme, sistolies-diaistoliese geruis aan punt, sterk stuwingsverskynsels, massiewe been oedeem.

Hartfoto 19½/25 (dwars meting) met hidrotoraks. E.K.G.: sterk verlaagde ST interval. Terapie: Bloed infuus (800 k.s.). Cedilanid 4 k.s. (0.8 mgr) i.v. en Salyrgan 2 k.s. 1 dag later diurese 2200, galop minder duidelik. Gekombineerde terapie van bloed infuus, pernaemon, Cedilanid 0.8 mgr intram. en salyrgan vir 10 dae. Hierna Hb. 40%. Hartfoto 18/27, oedeem sterk afgeneem. Hierna alleen Cedilanid 15 mgr. totaal per os en pernaemon; na 3 weke: Hb. 50%, Hartfoto 16/27, longe helder. E.K.G.: S.T. isoelektries. Hierna alleen transfusies, 3 weke later Hb. 70%. Hartfoto 15½/27.

In hierdie geval was die Cedilanid as een element in die terapie ingeskakel en as sulks hoort dit by ieder geval waar 'n miokard insuffisiënsie by 'n ander siekte aanwesig is.

Pasiënte N.V. en B.N. is tipiese gevalle van sware miokard insuffisiënsie, waar die cedilanid terapie onontbeerlik was; by albei geskied tydens die salyrgan terapie by weglating van cedilanid, 'n styging van die pols, wat albei keer reëlmstig was, en subjektief 'n agteruitgang.

Geval N.V. vrou 68 jaar met koronêr sklerose, sterk miokard fibrose en volledige versaking. In April 1940 reeds opgeneem gewees vir asma kardiaale. Sy het nou las van been oedeem, aanvalle van benoudheid met skuimende sputum, snelle dispnoe met hartkloppinge by inspanning. By ondersoek: swaar gedekompenseer, sterk ortopnoe en dispnoe, sianose, koue ekstremitate,

pols 93 reëlmstig klein en arterioskleroties. Tensie 170/120. Hart sterk vergroot na links en regs met luide sistoliese puntgeruis en klappende P₂. In die longe veel fynblasige rhonchi a.o., 3 s.m. voelbare pynlike lewer met askites, sterk sakraal en beenoedeem.

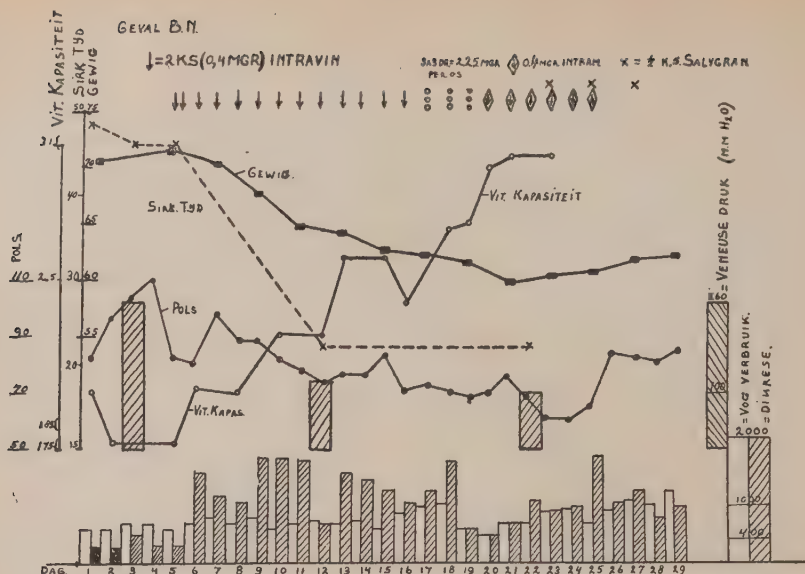
Hartfoto: 15½/26 (dwars meting) met hidrotoraks links en long stuwng. E.K.G.: Sinus ritme 88 p. m., klein komplekse, Q.R.S.: 0.12". S.T. 2 en 3 lig verlaag. T toppe uiters klein, byna isoelektries. Sirkulasie tyd 54". Ven. Druk 23 s.m. Vitale Kapasiteit: 0.8 L.

v. Slyke C_s = 66%. Galaktose belasting (Fiessinger) 80/100 0.7 gr in 4 uur. Eiwit Spektrum: Alb. 4.28 gr %, Glob. 2.4 gr %.

Terapie.	met Digilanid C	Salyrgan	Digilanid C
Soutloos ete 5 dae. 800 k.s. vog p. d. pols 80—88. diurese 200 k.s. gemidd. p. d. gewig styg 1 kg. sterk dispnoe. S.T. 54". V.D. 23 sm..	18 dae 0.4 mgr i.v. pols daal na 2 dae 84 → 64. diurese 1780 k.s. p. d. gemiddeld. gewig daal in 8 dae 5.3 kg; dispnoe verdwyn, oedeem neem af. Sirkulasie tyd gedaal op 28". Ven. Druk gedaal op 7½ s.m.; totaal verbruik 7.2 mgr i.v. geen toksiese verskynsels.	11 dae geen Cedilanid. ½ k.s. salyrgan om die ander dag. pols 64 → 96. diurese 1150 k.s. na inspuiting, gewig daal 1.7 kg. S.T. 28". 3½ k.s. salyrgan gebruik.	0.75 mgr per os p. d. pols 90 → 79. diurese 1000—1300 k.s. gewig daal 3.5 kg na 7 dae, gemobiliseer na 17 dae ontslag in goeie toestand. Verbruik 13 mgr per os in 17 dae.

Geval B.N., man 57 jr, sinds die laaste 3 jaar veel las van hartkloppinge, heel snel reëlmstig, dit duur soms 10 uur aanmekeer. Hy is daarna uitgeput en moet veel urineer. Sinds 4 weke in bed. Tydens die aanvalle en ook daarsonder kry hy substernale pyn met uitstraling in beide arms; dit kom ook met emosies. Sinds 4 jr. gou kortademig met las van 'n produktiewe hoes met rooibruin sputum. Hy is daarby soms benoud. Sinds 2 jaar ook dikke voete en enkels, geen nikturie. Vroeëre Siekte: difterie. By ondersoek: Sianoties, iets apaties, pols 110 reëlmstig, klein. soms bigeminie. Tensie 130/110. Sterk gestuwde halsvene. Hart veral na links vergroot, sagte tone soms galop te hoor. Longe a.o. vogtige rhonchi. Buik: lewer 2 s.m. vlb., askites. Bene duidelik oedeem. v. Slyke C_s 58%, Bloed eiwit: Alb. 3.65%, Glob. 2.3%. Galaktose belasting. (Fiessinger) na 4 uur 0.5 gr en 40/100 uitgeskei. Plasma Cl 96.5 m. aeq. %/100. Hartfoto; sien afbeelding, mate 19/30, links vorm, gestuwde longveld met vog in beide sinusse.

E.K.G.: sinus ritme 98 p.m., regs tipe. Q.R.S. 0.10" met nis. Q₃ diep. ST₁ verlaag, ST₂ verlaag, ST₃ verhoog. T₁ en klein T₂ isoelektries. T₃ negatief. Sirkulasie Tyd 48". Veneuse Druk 26 s.m. Vitale Kapasiteit 1.7 L.



Vir die verloop is die kurve aanskoulik. Dit vertoon in die observasie periode 'n styging van die pols (sinus ritme) met konstant blywing van die andere kliniese maatstawwe en 'n klein diurese. Kort na die eerste cedilanid inspuiting is daar die polsdaling, styging van vitale kapasiteit en van diurese, daling van gewig en van sirkulasie tyd. Die diurese is sterk en is later selfs met die salyrgan toediening weinig aan te vul. Die sirkulasie tyd vertoon 'n sterke daling, die vitale kapasiteit 'n dubbelvoudige styging, die veneuse druk word normaal.

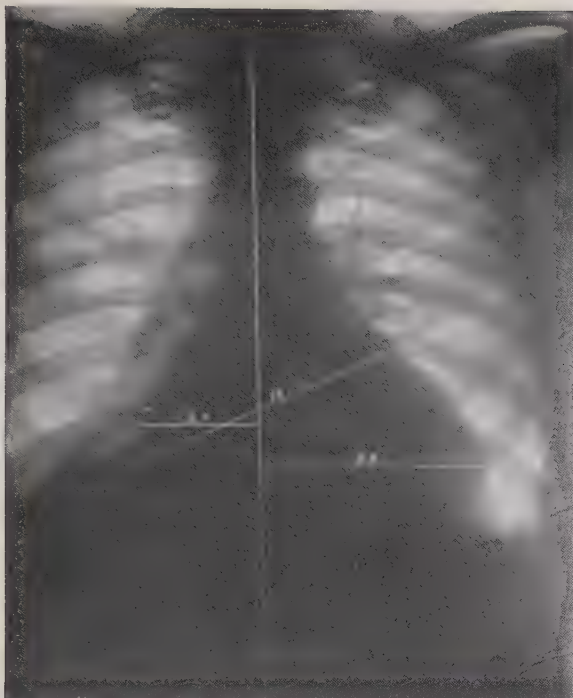
Ook die hartfoto's van die pasiënt B.N. is tiperend vir die verbetering, nie alleen in 'n afname van die mate nie maar ook gesien in die verdwyning van longstuwing en hidrotoraks.

Perorale Terapie. Van die gevalle waar alleen perorale terapie toegepas is, is die volgende tiperend.

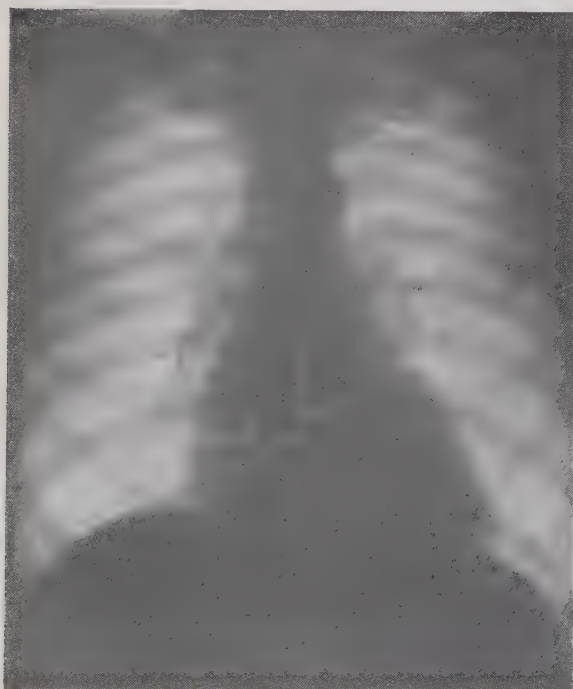
Geval P.D., vrou 71 jaar met hartspierswakke as gevolg van miokard fibrose en koronêr insuffisiënsie (angina pectoris) en diabetes mellitus.

Sy het al 1½ jaar las van benoudheid by inspanning met 'n droë hoes, 6 weke gelede erger geword, ongeveer 1 x per dag benoude aanval met kloppende gevoel in die bors en felle substernale pyn. Sy gaan daarby regop sit, dit duur meestal ± 15 minute, kom meestal na inspanning, maar ook tydens rus en soms snags. Sy is gou dispnoeies en saans het sy opgesette voete. As sy teen die wind en in die koue loop het sy direk pyn en 'n benoude aanval. Na ete baiekeer hartkloppinge. Nikturie. Veel duiseligheid by staan. Sinds 1936 diabetes. Veel diabetici in die familie, geen hartlyers.

By ondersoek: maer bleek vrou, dispnoe, pols 126 reëlmatig. Tensie 165/120. Skildklier normaal. Hart na links en regs vergroot met duidelike galop ritme,



Geval B.N.
FOTO 3



Geval B.N.
FOTO 4

geen geruise. Longe matte linker flank met veel krepitering a.o. Lewer 2 s.m. voelbaar. Bene ligte oedeem.

Sirkulasie tyd 26". Vit. kapas. 1.5 L. Hartfoto: mate 14/25, links vorm, klein pulsasie, groot hidrotoraks links, klein hidrotoraks regs, aorta sklerose.

Grondstofwisseling + 15%. E.K.G.: Sinus ritme 125 p. m., 1. tipe. ST₁ verlaag, T₁ klein.

Terapie.

Digilanid C.

Diabetes dieet soutloos. 800 k.s. vog, bedrus. Pols 100 tot 130. In 10 dae 4 aanvalle van benoudheid en pyn tydens bedrus, galopritme duidelik te hoor.

Alleen peroraal, 2 dae 5×1 drag = 2.5 mgr. pols 120 $\rightarrow$ 96, hierna 0.75 mgr per dag. Na 3 dae galop veel sagter, geen benoudheid. Na 10 dae geen galop meer hoorbaar, geen aanvalle of pyn gehad nie. Gemobiliseer, kan die trappe en winterkou goed weerstaan sonder las. Totaal verbruik 10 mgr in 10 dae, geen toksiese verskynsels.

Geval P. Kr., man 61 jaar. Hartspierswakte weëns miokard fibrose en Atrium fibrillasie.

Las van beklemmendə gevoel op die bors by inspanning met benoudheid. Het bewusteloos neergeval. Nikturie, kan sleg slaap. Is gou kortademig met hartkloppinge. Laaste weke oedeem. By ondersoek: ligte sianose, dispnoeies, pols $\pm$ 75, onreëlmatig met defisit $\pm$ 22 p.m. Tensie 165/115. Hart links 2 s.m. buite m. kl. lyn met sistoliese geruis aan punt. Lewer nie voelbaar nie. Bene duidelike oedeem.

Hartfoto: matig sterk gedilateerde hart. Long stuwling. Sirkulasie tyd 39". Veneuse druk 7 s.m. v. Slyke C_s 48%. Galaktose belasting Fiessinger 1.52 en 8.4‰ in 4 uur uitgeskei. Eiwit spektrum Alb. 3.86 gr % glob. 1.95 gr %. E.K.G.: Atrium fibrillasie $\pm$ 118, heel klein T toppe. Kurwe bl. 90.

Terapie.

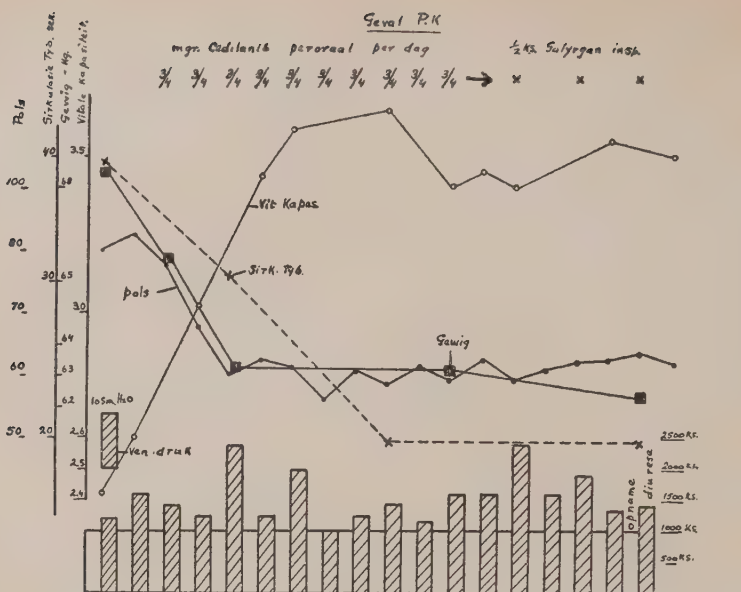
Cedilanid.

Salyrgan met Cedilanid.

per os 0.75 mgr per dag 11 dae. Diurese 1500 k.s. gemiddeld p. d. gewig daal 4 kg., Sirkulasie Tyd daal 39" op 17". Pols bly $\pm$ 60. Atrium fibrillasie. Vitale kapas. styg: 2.6 L. op 3.6 L.

0.75 mgr Cedilanid per os, $3 \times \frac{1}{2}$ k.s. salyrgan. Diurese gem. 1700 k.s., p.d. Gewig daal 1 kg. Sirkulasie tyd bly 17". Vitale Kapas. bly gelyk.

Telkens is ondervind dat perorale cedilanid terapie voldoende kan wees om 'n pasiënt volledig te rehabiliteer; in alle gevalle egter waar oedeem vermoed word dien salyrgan tydens of na die Digilanid C toediening, in enkele herhaalde dosisse gegee te word. In hierdie groep het die maatstaf van toereikende werking, die bewys gelewer van die goeie resorpsie krag en sneiheid van werking van Cedilanid wat reeds farmakologies al aangedui was.



Die kurwe van P.K. vertoon na Digilanid terapie 'n snelle daling van pols en sirkulasie tyd met 'n goeie diurese. Hierby kom 'n sterk styging in die vitale kapasiteit. Onder die gekombineerde Digilanid C en salyrgan behandeling kom daar nog 'n duidelike diurese sonder enige verdere verbetering in sirkulasie tyd of vitale kapasiteit. Die gewig daal nog.

Groep 2. Links Versaking.

In hierdie groep van 21 was daar 11 gevalle volledig uitgewerk, 10 minder volledig vervolg. Die ouderdomme het hier gewissel van 17 tot 72, die enigste komplikasie was by 'n jonge van 17 jaar met akute nefritis gesuperimponer op 'n chroniese.

Polis frekwensie en ritme. 3 pasiënte het atrium fibrillasie vertoon, een waarvan snel, twee langsaam. Van die orige pasiënte het elf normaal en sewe lig versnelde sinus ritme getoon.

Röntgen ondersoek. By 14 gevalle was die hart lig tot duidelik vergroot, die orige 7 het waardes aan die bowegrens van normaal getoon.

Elektrokardiografie. 'n Belangrike deel van die diagnose was deur die elektrokardiogram gebring met in vrywel alle gevalle belangrike afwykinge. Sien tabel.

Die Diuresis is by 16 gevalle voor terapie nagegaan en word as gemiddeld per dag vir die observasie periode aangegee.

Die gewig is by 15 gevalle gevolg, die notasies is vir die gewig direk voor en direk na die cedilanid behandeling.

Die sirkulasie tyd was by 18 pasiënte bepaal, waarvan dit by 13 lig tot matig sterk verhoog was; by 5 pasiënte was dit aan die bowegrens van normaal, hierdie vyf pasiënte het dus alleen periodes van links versaking vertoon en was op die tydstip van bepaling weer normaal.

Die vitale kapasiteit is by 14 pasiënte bepaal, waarvan geen een 'n sterk verlaging getoon het nie. Die waardes was egter nog matig verlaag by 10 gevalle, by 4 was dit seerlig verlaag tot normaal. Soos in die ander gevalle is alleen die so verkreeë waardes gemeld.

Veneuse Druk is by 11 gevalle bepaal. Met een uitsondering was dit normaal, hierdie een bepaling kan egter op 'n tegniese fout berus.

Die galaktose belastingsproef by 9 pasiënte bepaal was by 2 lig gestoor, by 1 sterk gestoor.

Die ureum reinigingswaarde was volgens v. SLYKE by 18 pasiënte bepaal, by 12 was dit normaal, by 4 lig verlaag en by 1 pasiënt met nefritis was dit sterk verlaag (5%), by 'n ander ook sterk verlaag (18%).

Bloed eiwit spektrum was by 8 gevalle bepaal en by almal normaal in albumine en globuline gedeeltes.

Resultate van die terapie.

Die invloed op die pols is by die meeste nie groot nie, daar hulle reeds normale tot lig versnelde sinus ritme vertoon het. By die gevalle met versnelde sinus ritme was daar 'n duidelike daling. By die een langsame atrium fibrillasie is die ritme verander in 'n iets sneller sinus ritme, by die ander geval is die frekwensie lig verlaag. Die een geval met snelle atrium fibrillasie het 'n snelle en duidelike daling getoon: 150 op 96 in 3 dae op 1.2 mgr. cedilanid

Geval	Geslag	Ouderdom	Diagnose	Tydsduur van behandeling voor en met Cedilanid	Pols	Foto	E.K.G.
M. S.	m.	61	miokard fibrose koronêr sklerose	8 12	80 65	17½/29½ 17½/29½	S.R. 78 klein komplekse isoelektries T S.R. 70 verder gelyk
H. H.	m.	40	koronêr insuff.	1 10	60 58	13½/27 13½/27	S.R. 60 Q.R.S. 0.10". ST ₁ en verlaag ST ₁ en ₂ isoelektries
K. H.	vr.	50	koronêr insuff.	4 11	88 60	13/26 13/26	S.R. 88 Q.T. 0.36" S.R. 60 Q.T. 0.34"
J. B.	m.	71	miokard fibrose	3 10	100 76	14/26 transsudaat 13½/26	S.R. 100 heel klein T toppe S.R. 76 Q.R.S. 0.12". ST ₁ en ₂
A. F. H.	m.	58	miokard infark	9 1	74 66	13½/27	S.R. 74 sterk verlaag, T klein S.R. 66 ST duidelik verbeter byna isoelektries!
J. S.	vr.	72	miokard fibrose	4 8	100 80	13/24 12.5/24	S.R. 93 Q.R.S. 0.14" T klein ST ₁ hoë afname S.R. 80 Q.R.S. 0.10" ST ₁ isoelektries
C. G.	m.	60	hipertensie bundeltakblok	3 8	88 68	15/32.5 spits punt 13/32.5 ronde punt	S.R. 86 Q.R.S. 0.16". ST ₁ en ₂ verlaag S.R. 67 Q.R.S. 0.14" ST lig ver beter
A. K.	m.	61	miokard infark	5 10	60 60	15½/30 gelyk	S.R. 60 T ₁ , T ₂ en T ₃ — T ₄ + S.R. 60 gelyk pyn verdwyn
W. R.	vr.	58	miokard infark koronêr sklerose	6 10	64 60	15/29 14.5/29	S.R. 71 Q.R.S. 0.14" T ₁ en T ₃ — negatief S.R. 60 Q.R.S. 0.12" T ₃ positief
O. W.	m.	61	miokard infark.	7 8	88 65	17/33 17/33	S.R. 98 T ₂ en T ₃ — Q.R.S. 0.10". S.R. 68 Q.R.S. 0.8"
T. G.	m.	44	miokard fibrose	6 7	72 65	16/31 16/31	S.R. 70 ST boogvormig afname S.R. 66 ST horisontaal
J. T.	m.	52	miokard fibrose bundelblok	8 11	64 65	15/30	S.R. 64 P.Q. 0.24". Q.R.S. 0.16" ST ₁ en ₂ verlaag S.R. 65 gelyk gebly
L. E.	m.	39	miokard fibrose	18 3	(hart pols) 65 61 75	14/28	A.F. 65 geen duid. afwyk. S.R. 75 P.Q. 0.28"
L. W.	m.	17	hipertensie nefritis	8 5	110 75	14/24.5 12.5/24.5	S.R. 99 Q.R.S. 0.12" Q.T. 0.40" S.R. 75 Q.R.S. 0.12" Q.T. 0.36"
J. v. H.	vr.	47	miokard fibrose	5 7	116 70	16/27 13½/27	S.R. 99 Q.R.S. 0.14" „Wilson” blok. S ₁ diep S.R. 70 geen verandering

KAMER VERSAKING.

Diurese gemiddeld p. d. voor en tydens behandeling op 800 k.s. vog p. d.	Gewig kg	Sirk. Tyd sek.	Vitale Kapa- siteit liter	Veneuse druk H ₂ O mm	Galaktose belasting Fiessinger uitgeskei in 4 uur	v. Slyke	Eiwit Spektrum	Terapie
500	77	31	2.1	40	1.6 gr. (10 ⁰ / ₀₀)	C _s 78%	Alb. 4.2 % Glob. 2.48%	peroraal 0.75 mgr. p. d.
1000	74	25	2.5	—				
280	72	18	2.9	70	1.2 gr. (7 ⁰ / ₀₀)	C _s 59%	Alb. 4.0 % Glob. 3.1 %	intrav. 0.4 mgr. p. d.
1200	70.7	11	3.5	—				
1100	67	18	2.6	60	—	C _s 58%	Alb. 3.8 % Glob. 1.9 %	intrav. 0.4 mgr. p. d.
1300	63	16	3.5	—				
800	59	20	—	80	1.3 gr. (10 ⁰ / ₀₀)	C _s 56%		peroraal 0.8 mgr. p. d.
1100	56	17						
—	—	20	2.1	70	1.98 gr. (11 ⁰ / ₀₀)	C _s 78%	Alb. 3.9 % Glob. 2.6 %	intrav. 0.4 mgr.
—	—	—	2.2					
800	60	32	2.2	70	—	C _s 18%		intrav. 0.4 mgr. p. d.
1200	56	22	2.95	—		C _s 43%		
1000	78	20	2.6	70	0.9 gr. (7 ⁰ / ₀₀)	C _s 67.5%	Alb. 4.4 % Glob. 2.17%	peroraal 6.8 mgr. p. d.
1200	74	14	3.2	—				
950	79	17	2.9	80	0.67 gr. (5 ⁰ / ₀₀)	C _s 64.1%	Alb. 4.1 % Glob. 2.2 %	intrav. 0.4 mgr. p. d.
1100	75	—	3.2	—				
1000	73	31	3.0	80	—	C _s 60.1%	Alb. 3.76% Glob. 2.2 %	peroraal 0.75 mgr. p. d.
1100	68	22	3.8					
1600	79	20	3.2	120		C _s 73%	Alb. 3.9 % Glob. 2.4 %	peroraal 0.75 mgr. p. d.
1650	72	16	3.6	75				
1500	66	14	2.2	40	0.2 gr. (3 ⁰ / ₀₀)	C _s 64%		intrav. 0.4 mgr. p. d.
1720	60	—	3.0					
950	78	19	3.8			C _s 76%		peroraal 1.2 mgr. p. d.
1300	73.5							
		20	3.7					intrav. 0.4 mgr. p. d.
		27		galop ritme		C _s 5%		intrav. 0.4 mgr p. d.
		20		galop verdwyn				
800	68	26				C _s 71%		intrav. 0.4 mgr. p. d.
1750	66.2							

Geval	Geslag	Ouderdom	Diagnose	Tydsduur van behandeling voor en met Cedilanid	Pols	Foto	E.K.G.
F. B.	m.	61	hipertensie	7 7	72 70	15/30	S.R. 75 links tipe geen growe afw. S.R. 75 gelyk gebly
B. M.	m.	46	miokard infark	4 9	68 52	16/27 15/27	S.R. 72 T ₁ —T ₂ —Tensie 100/ S.R. 55 gelyk gebly. Tensie 115/75
J. K.	m.	35	miokard fibrose	6 6	(hart 50 pols 48 (hart 50 pols 48	16/31	A.F. 64 A.F. 52
J. B.	m.	59	miokard fibrose hipertensie	3 3	(hart 150 pols 96 (hart 98 pols 90	17/31	A.F. 150 links tipe. ST ₁ verlaag ST ₃ hoog A.F. 96 gelyk gebly
G. B.	m.	63	koronêr sklerose hipertensie	3 8	92 70	16/31 16/31	S.R. 92 na inspanning sterk verlaagde ST ₁ en 3. S.R. 70 T toppe duideliker geword
T. W.	m.	48	miokard fibrose	4 7	78 70	16.5/32	S.R. 78 ST ₁ en 2 neem laag S.R. 70 ST horisontaal

peroraal. By 6 pasiënte het die Röntgen ondersoek 'n verkleining van die hart aangetoon, die ander 8 gevalle het gelyk gebly of is nie vervolg nie. Die veranderinge in die elektrokardiogram ten gunste van 'n verbeterde hartspier deurbloeding het meestal opgetree en is in die tabel nader belig. 'n Verhoogde diurese is by ag gevalle gemerk, by ag was dit gelyk of noueliks verhoog, hiermee het die gewig parallel geloop. Die sirkulasie tyd het by alle gevalle, waarby dit verhoog was gedaal, by 4 normaal geword. Die vitale kapasiteit het by al die verlaagde gevalle 'n verhoging van 0.4—0.8 l. aangedui. Die ureum reinigingswaarde volgens v. SLYKE is by die een geval met verlaagde waarde herbepaal, waarby 'n styging van 18% op 43% gevind is; 'n gestoorde nierfunksie het hier dus ook 'n rol gespeel.

Die terapie was by 12 pasiënte peroraal, by 9 intraveneus, by albei groepe was dit op sigself voldoende om die volledige herstel te verkry. Weer is die werking van die cedilanid op die hartspierkrag duidelik te sien, d.w.s. die verbetering is nie deur 'n pols verlangsaming te verklaar nie.

Diurese gemiddeld p. d. voor en tydens behandeling p 800 k.s. vog p. d.	Gewig kg	Sirk. Tyd sek.	Vitale Kapa- siteit liter	Veneuse druk H ₂ O mm	Galaktose belasting Fiessinger uitgeskei in 4 uur	v. Slyke	Eiwit Spektrum	Terapie
						Cs 68%		peroraal 2 mgr. p. d.
900		22						peroraal 1.5 mgr. p. d.
950		19						peroraal 1.5 mgr. p. d.
					3.19 gr. (20‰)	Cs 66%		peroraal 1.2 mgr. p. d.
800	72	28	2.5	80		Cs 41%		
1250	67.5	17	2.5	80				peroraal 0.75 mgr. p. d.
1100	75	13	3.0	50	0.8 gr. (4‰)	Cs 116%		peroraal 0.75 mgr. p. d.
1000	71							

Die resultate blyk uit die volgende statusse.

Geval J.B., man 71 jaar, met 11 jr. lang las van benoudheid met verergering tydens die laaste weke. Oordag en snags sware aanvalle van benoudheid met pyn voor in die bors wat na die skouer uitstraal. Daarby is hy angstig met baiekeer hartkloppinge. Hy is gou kortademig. Hy het geen nikturie en geen beenoedeem, geen ernstige vroeëre siektes, geen rumatiekkoors. In die familie is daar geen hartlyers.

By *ondersoek*: opvallend sterk Cheyne-Stokes ademhaling, kan dan geen woord uit kry nie, ortopnoëes, pols versneld tydens die tagipnoe, reëlmatig. Tensie 85/70. Hart: na links vergroot, iets na regs, sagte sistoliese geruis aan punt, $A_2 = P_2$. Longe: linker flank mat a.o., beidersyds vogtige rhonchi. Lewer nie voelbaar nie, geen beenoedeem. E.K.G.: Sinus ritme 100 p. m., S_1 diep, Q.R.S. 0.8". T_1 en T_2 klein, Q_3 diep, T_2 en T_3 neg. Hartfoto: duidelik vergroot, links-vormig hart met pleura transsudaat links.

Sirkulasie tyd 20". Ven. Druk 8 s.m. H₂O. Plasma Cl 100 m. aeq. ‰ v. Slyke C_s 56%. Galaktose belasting 1.3 gr in 4 uur, 10‰.

Terapie.

2 k.s. Digalen intrav. pols 88—76 in 8 uur tyd.
2 dae later Digilanid C.

2 k.s. (0.4 mgr) intrav.

Pols 88 → 64 in 6 uur tyd, hierna geen Cedilanid. Pols styg tot 98 p. m. Dan 3×8 druppels = 0.8 mgr. Cedilanid per os per dag, pols daal 98 → 76 in $1\frac{1}{2}$ dag en bly dan 60—80. In 5 dae geen Cheyne-Stokes meer te bemerk nie, sonder Eufilline en hy slaap sonder medikamente. In 6 dae is pleura transudaat verdwyn, geen salyrgan benodig. By volledige mobilisasie (winter) geen laste.

Hierdie geval vertoon in opvallende wyse die werking op die sirkulasie, waar die Cheyne-Stokes ademhaling as teken van die sleg deurbloede serebrum, met cedilanid alleen weg te kry is.

Geval A.E., man 61 jaar met vars miokard infark. 3 weke voor opname onder gesprek plotseling hewige snydende pyn in die hartstreek met uitstraling na die linker arm, 4 uur lang geduur. 9 dae later weer so'n aanval, moes op bed. Die pyn is nog steeds voortdurend en neem toe as hy loop, geen hartkloppinge of oedeem. Rook veel. By ondersoek matige sianose, pols 60 p. m., reëlmatig. Tensie 115/95. Hart perkutories nie vergroot nie, heel sagte tone. Longe helder, geen oedeem. v. Slyke C_s 64%. Galaktose belasting 0.67 gr $50/_{00}$ in 4 uur uitgeskei. Sirkulasie Tyd 17". W.R. — Vitale kapasiteit 2.9 L. Venouse Druk 80 mm.

E.K.G.: Sinus ritme 60 p.m., Q.R.S.: 0.8", links tipe met T_1 klein, T_2 en T_3 duidelik negatief, T_4 positief.

Hartfoto: bolvorm mate: $15\frac{1}{2}/30$, atonies, spits l. punt.

Terapie. Soutloos etc, bedrus. Digilanid C 0.4 mgr intraveneus per dag. Pols bly gelyk op 60. Diurese van 950 k.s. gemiddeld op 1100 k.s. gemiddeld (op 800 vog per dag). Na 10 dae geen pyn meer nie, gevoel homself goed. Tensie 140/75. In 5 weke ontslaan na volledige mobilisasie. Totaal verbruik 22 mgr intraveneus sonder enige toksiese verskynsels. Harfoto vertoon nou 'n ronde toniese hartpunt.

Geval C.Ga., man 60 jaar met keelkop-karsinoom. Al 6 jr las van benoudheid op die bors by inspanning, met pyn substernaal. Verwys vir keuring vir operasie. *Ondersoek*: groot man, pols 88 reëlmatig. Tensie: 230/120. Hart: l. grens l s.m. buite m. kl. lyn, r. grens aan r. stern. rand. Gsplete le toon oor gehele prekordium, vroë galop. Longe a.o. krepitering, geen beenoedeem.

Sirkulasie Tyd 20". Ven. Druk. 7 s.m., v. Slyke C_s 68%. Galaktose bel. 0.9 gr in 4 uur, $70/_{00}$. Vitale kapasiteit 2.6 L.

E.K.G. Sinus ritme 86 p. m., l. tipe, Q.R.S. nis. 0.16". ST_1 laag, T_1 negatief, ST_2 verlaag, T_2 negatief.

Terapie: 10 dae Cedilanid 0.75 mgr per os.

Sirk. Tyd 20" op 14" gedaal. Tensie gedaal op 150/80. Sien hart fotos voor en na behandeling. Hier is die tonisering van die hart in die ronder wording van die punt duidelik te sien. Die diurese styg van 1000 op 1200 k.s. p. d., die vitale kapasiteit op 3.2 L. Fotos 9 en 10, bl. 110.

Groep 3. Regs versaking.

Hierdie is 'n klein groep van 3 gevalle in die tabel opgeneem, almal berustend op longharte. Twee gevalle het versnelde sinus ritme vertoon, die ander normale sinus ritme.

Die harte was by al drie röntgenologies vergroot. Nadere gegevens oor die elektrokardiografie is in die tabel te vind.

Die versnelde pols het onder behandeling duidelik gedaal, die hartgrootte het vrywel gelyk gebly.

Die diurese het by 2 gevalle lig, by die ander een duidelik toegeneem; die gewigsdaling was gering. Die sirkulasie tyd was, by die een pasiënt lig verhoog (waarskynlik was daar dus hier wel 'n ligte komponent van links versaking by, op algehele myofibrosis cordis berustende) en is na behandeling vrywel nie gedaal nie; by die ander gevalle was dit normaal.

By twee gevalle is die vitale kapasiteit bepaal met seer lae uitkomst, by die een geval waarby dit vervolg is kon geen verhoging aangetoon word nie. Die veneuse druk wat by al drie duidelik verhoog was is by twee vervolg en normaal geword.

By die een galaktose belasting proef wat bepaal is, is 'n normale uitkoms gevind.

Die ureum reinigingswaarde volgens v. SLYKE is by al drie gevalle verlaag. Eén waarby dit vervolg is het na terapie 'n duidelike styging plaasgevind, by die ander het die waarde gelyk gebly. Die bloed eiwit spektrum het in een geval 'n verhoogde globuline gehalte (3.26%) vertoon.

Duidelik gesien in hierdie groep is eerstens die polsdaling met sinus ritme en die afname van die verhoogde veneuse druk; daarby het eenmaal 'n verbetering van die nierfunksie opgetree. Liggaamsgewig het merkwaardigerwyse weinig verander. Twee gevalle word nader gemeld.

Geval A.R., man 67 jaar met chroniese bronchitis, emfiseem en prostaat hipertrofie. Hoes al 18 jaar, tydens die laaste jare vererger met veel hartkloppinge, substernale pyn en angsgevoel. Saans bemerk hy beenoedeem. By ondersoek: kongestiewe tipe, sianoties, reëlmatige pols. Tensie 160/55. Lig gedilateerde hart, sagte suiwere tone: in die longe veel droë rhonchi, emfiseem. Lewer ewe veelbaar. Bene: oedeem. Sirkulasie tyd 10". Veneuse Druk 130 mm H₂O; v. Slyke C_s 33%.

Terapie. Cedilanid 5 dae 0.4 mgr intrav.

Hoes veel minder. v. Slyke 61%. Lig verbeterde diurese 800 op 950.

10 dae 0.4 mgr intrav.

Veneuse druk 60 mm. Vitale kapasiteit bly gelyk.

Is gemaklik. Hoes heel weinig.

Geval J. Ha., man, 85 jr. Sinds 10 jr las van dikke bene saans, geen hartkloppinge. Benoude aanvalle met hoesbuie.

By ondersoek sterk sianose, pols 110, reëlmatig en gelyk. Longe veel vogtige

Geval	Geslag	Ouderdom	Diagnose	Tijdsduur van behandeling voor en met Cedilanid	Pols	Foto	E.K.G.
A. R.	m.	67	Chronies bronchitis	5	78	17/32	S.R. 78 P.Q. 0.20. Q.R.S. 0.1 ST ₁ verlaag
			Emfiseem	5	76	17/32.5	S.R. 78 Q.R.S. 0.10". Verder
J. Z.	m.	39	bronchiëktasies	3	100	14/27 hidrotoraks	S.R. 100 regs tipe. Q.R.S. 0.1 heel klein T toppe
			emfiseem	5	80		S.R. 80 geen verandering ventrikulêre ekstras
J. H.	m.	85	bronchities	2	108	17/31	S.R. 108 P.Q. 0.20" ST verhoog in 1 en
			emfiseem	3	68	16/31	S.R. 68 ST isoelektries

en droë rhonchi. Aan sakrum en bene sterk oedeem. Hartfoto 17/31 met groot transsudaat links, long stuwng. E.K.G.: S.R. 108 p. m., regsvorm. Sirkulasie Tyd 20". Veneuse druk 130 mm. v. Slyke C_s 57%.

Terapie.

Cedilanid.

Salyrgan + Cedilanid.

0.75 mgr per os per dag; pols daal 108 → 68 in 3 dae. Diurese 700 k.s. gemiddeld p. d. Benoude aanvalle bly uit. Subjektief na 8 dae veel verbeter. Veneuse druk daal 130 op 80 mm.

Pols 70—65 p. m.
Diurese 700 k.s.

Groep 4. Groep van Beginnende Versaking.

In hierdie groep waar alleen die anamnese, soms 'n vergrote hart en vrywel altyd E. K. G. verandering as afwyking aanwesig was, dien die Digilanid C behandeling veel gebruik te word. Te veel word daar gewag totdat 'n links, regs of volledige versaking die hartswakte demonstreer en die toestand reeds sover agteruitgegaan is. Daarby kom dat die resultate van terapie meestal subjektief en onmeetbaar is en dat die toestand voor en na behandeling nie die geweldige verskil soos by 'n volledig gedekompenseerde vertoon nie, sodat die praktiserende arts dit nie die moeite werd ag om hier in te gryp nie. Met die hulp van 'n kort rusperiode, soutlose ete en 'n digilanid C kuur kan

Diurese emiddeld p. d. voor n tydens handeling 800 k.s. og p. d.	Gewig kg	Sirk. Tyd sek.	Vitale Kapa- siteit liter	Veneuse druk H ₂ O mm	Galaktose belasting Fiessinger uitgeskei in 4 uur	v. Slyke	Eiwit Spektrum	Terapie
800	70	10	2.5	130		Cs 33%		intrav.
950	68		2.7	60		Cs 61%		0.4 mgr. p. d.
500	68.7	16	1.0	220	0.7 gr. (5‰)	Cs 54%	Alb. 2.6 % Glob. 3.26%	intrav. 0.4 mgr. p. d.
1300	69							
700		20	—	130		Cs 57%	Alb. 3.52% Glob. 2.6 %	peroraal 0.75 mgr. p. d.
700		19		80		Cs 63%		

veel bereik word en juis op hierdie gebied is die digilanid C prakties aanwendbaar as 'n perorale terapie. Meer en meer soos die diagnostiek verfyn, moet die terapie vooruitgeskuif word om die kwaaië gevolge van 'n volledige insuffisiënsie met die ingrypende stoornis in die gehele organisme te voorkom.

Die objektiewe tekens van die Digilanid C werking is hier die E. K. G. en hartgrootte veranderinge; verder is die verbetering van die subjektiewe klagte, angina pectoris, hartkloppinge, kortademigheid en duiseligheid die tekens van sukses. Met die uitsondering van 2 gevalle was die harte te groot, in 2 ander gevalle was daar geen duidelike E. K. G. afwyking nie en in 1 geval was daar geen subjektiewe laste nie (keuring). Maar in alle gevalle het daar tenminste twee van die genoemde afwykings voorgekom. In 2 gevalle was daar lues, een daarvan met groot aorta aneurisma. In 6 gevalle was die terapie intraveneus, in alle andere peroraal.

Geval P.K., man 39 jaar, miokard fibrose, glikosurie, nikotine abus. Sinds 10 weke is hy na sy werk moeg en futloos. Soms hartkloppinge by inspanning, geen dispnoe en oedeem nie. Is prikkelbaar en gejaag, maar nie senuagtig nie. Rook veel. Difterie gehad as kind. By ondersoek: ligte sianose, pols 76 p. m. met veel ekstrasistole. Tensie 200/100, 2 dae later 135/80, geen uitpuilende oë, skildklier duidelik te voel. Hart normale grootte, sistoliese geruis aan punt. Lewer 2 s.m. voelbaar, geen beenoedeem, ligte hand tremor. Urine Alb. —, glukose ++. Grondstofw. 10% +. Sirkulasie Tyd 11". W.R. —.

GROEP 4. GROEP VAN ANGINA PECTORIS SIMPTOMATIES VERVOLG.

Geval	Gesl.	Oud.	Diagnose	Tyds- duur voor en van beh.	Pols	Foto	Sirku- lasie Tyd	E.K.G.	Terapie
J. K.	m.	53	angina pectoris	10 21 dae	90 78	15/30	14" 14"	na inspanning ST ₁ laer, ST ₂ steiler T ₃ neg. na insp. duidelijk geringer afwyking	peroraal 0.75 mgr. p.d.
P. P.	m.	59	angina pectoris lues	21 14 "	76 74	16/31	19" 19"	S.R. Q.R.S. 0.16" T ₁ , ₂ en ₃ klein geen verbetering	peroraal 0.75 mgr. p.d.
S. de V.	m.	56	angina pectoris	14 28 "	88 70	16/30 15.5/30	17" 15"	S.R. Q.R.S. 0.10". T toppe klein S ₁ en ₂ diep Q.R.S. 0.8" T ₂ en ₁ duidelijk groter	gemiddeld 1 mgr. peroraal p.d.
D. B.	m.	53	angina pectoris	21 31 "	78 76	15/30	16"	na inspanning duidelijk verlaagde ST ₁ en ₂ klein T top	gemiddeld 0.75 mgr. peroraal p.d.
W. D.	m.	52	angina pectoris	10 28 "	82 70	16/30 15.5/30	16" 16"	na insp. ST ₂ verlaag, T ₂ en T ₃ negatief ST ₂ isoelektries. T ₂ +.	gemiddeld peroraal 1 mgr. p.d.
G. S.	m.	40	angina pectoris	14 28 "	72 70	15.5/31	14"	S.R. ST ₁ en ₂ verlaag, Q.R.S. 0.10" duidelik verbeter.	gemiddeld 1 mgr. peroraal p.d.
J. de G.	m.	39	angina pectoris hipertensie	21 28 "	82 70	16.5/30 16/30	12"	S.R. P.Q. 0.20". ST verlaag na insp. T word duidelik kleiner alleen ST lig verlaag na insp.	gemiddeld 0.75 mgr. peroraal p.d.
H. E.	m.	54	angina pectoris	14 14 "	90 60	16/32	11"	S.R. ST. sterk verlaag. T toppe klein ST vrywel isoelektries geword met groter T toppe	

E.K.G.: Sinus ritme 68 p. m. P.Q.: 0.16", diepe S1 en 2 (6 mm). Q.R.S. 0.12". T₁ en T₂ positief, T₃ negatief. Sien kurves, bl. 102.

Die E.K.G. van P.K. demonstreer voor terapie die verbrede Q.R.S. kompleks met breede S golf én verlaagde ST₃.

Na behandeling gedurende 5 dae met digilanid C 0.75 mgr. p. d. is die pasiënt reeds veel verbeter, gejaagheid en hartkloppinge verdwyn. Na 8 dae is op die E.K.G. die Q.R.S. normaal, die S gedeelte goed verlopend. ST₃ isoelektries.

Die subjektiewe klagte verbetering word by die angina pectoris gevalle onder aangegee. Almal behalwe 2 is ambulant poliklinies behandel. By almal kon die koronêr insuffisiensie met E.K.G. bevestig word.

Geval:	klagte voor terapie					klagte na terapie				verbetering
	Oud:	Pyn	Dis- pnoe	Hart- kl.	Dui- selig	Pyn	Dis- pnoe	Hart- kl.	Dui- selig	
K. H.	50	++	+	++	—	—	—	—	—	heel duidelik.
W. D.	52	+++	+	—	—	+	—	—	—	Kan 6 km loop by-15° C lx pyn.
H. H.	40	+	—	—	—	—	—	—	—	duidelik.
S. de V.	56	++	—	+	+++	+	—	—	—	veral duiseligheid sterk verbeter.
S. de E.	56	++	—	+	+++	+	—	—	—	duidelik
D. B.	53	+++	+	+	—	+++	—	—	—	geen verbetering na alle middele, tenslotte sim- patektomie.
Y. R.	57	++	++	—	+	+	—	—	—	veel verbeter.
G. S.	40	++	—	—	—	+	—	—	—	matig.
G. B.	56	+	+	—	—	—	—	—	—	duidelik.
G. G.	59	++	++	+	—	+	—	—	—	by weglating direk meer las.

By hierdie groep het drie gevalle 'n lig versnelde pols ritme vertoon. Alle pasiënte het normale, behalwe een met lig verhoogde (19 sek.) sirkulasie tyd getoon.

Na terapie het die pols by die drie versnelde sinus ritmes duidelik gedaal. Die hartfotots het vrywel gelyk gebly. Die elektrokardiogram het by 6 gevalle na terapie verbetering soos gesien in die ST en T gedeeltes getoon. Sien kurves.

Die simptomatiese verbetering is alhoewel nie volledig, tog by byna almal te konstateer. Een pasiënt egter het geen resultaat getoon nie en is later by uitblywing van resultate met vaat-verwydende middele met 'n simpatektomie gehelp.

Veral vanweë die feit dat hierdie gevalle byna almal ambulant behandel is met duidelike verbetering, ook deur die huisartse gekonstateer, word dit 'n vereiste om by alle gevalle van angina pectoris desnoods gekombineer met vaat-verwydende middele, digilanid C te probeer. Hier word dus i.p.v. die suiwer symptomatiese terapie 'n kausale voorgestel, in dat die digilanid C die

koronêr insuffisiënsie verbeter deur 'n kragtiger spierspanning wat soos in die farmakologiese gedeelte reeds gesê is, lei tot beter deurbloeding van die hart.

Groep van Akute Hartontsteking en ander Infeksie Siektes. 8 gevalle.

Van die groep van 8 gevalle met ontstekingsaandoeninge was daar twee gevalle met snelle atrium fibrillasie, een geval met pulsus trigeminus. Na terapie het die atrium fibrillasie by een geval oorgegaan tot sinus ritme. Een pasiënt het na terapie die pulsus trigeminus verander in normale sinus ritme.

Een pasiënt met bundeltakblok het volledig normale komplekse onder cedilanid behandeling gekry om weer by weglating van die cedilanid 'n bundelblok te vertoon. Sien kurwe J. P.

'n Vrou van 67 jaar is opgeneem met pankarditis koors en volledige versaking. E.K.G. Atrium fibrillasie 140 p. m., negatiewe T_1 en T_2 met nis in Q.R.S., waarskynlike miokarditis.

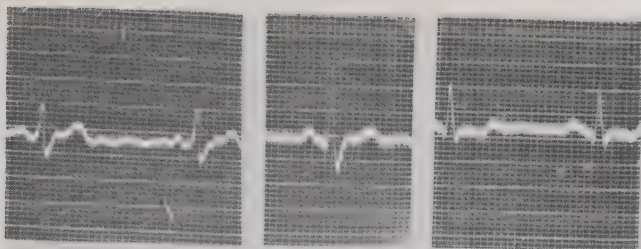
Hartfoto: sterk gedilateerde hart, geen bepaalde tipe. Vir 2 dae geen spesifieke terapie nie, hierna Cedilanid 0.8 mgr intrav. en 0.5 mgr per os. Na 2 dae pols reëlmatig, E.K.G.: Sinus ritme, 116 p. m.

By 4 gevalle is terapie tydens pneumonie ingestel, 1 geval van 83 jaar is oorlede aan broncho-pneumonie en vertoon by obduksie aneurysma cordis, 2 gevalle is tydens kroupeuse pneumonie behandel. By die 1 geval was daar 'n duidelike bundelblok wat na cedilanid verdwyn het, om by weglating weer te verskyn.

Geval J.P. Twee weke voor opname siek geword met koue rillingen pyn in die l. sy. Hy het nooit hart klagte gehad (pyn, hartkloppinge, dispnoe of oedeem) nie. By ondersoek: erg siek, verward, duidelike ikterus, pols 128 p. m. reëlmatig, gelyk, perifere arteriosklerose. Tensie 140/75. Hart normale grootte sagte tone, galop ritme aan basis en punt. Long: infiltraat in l. onderkwab, geen beenoedeem. Bloed bilirubine dir + 5.4 E. Bloed kweek: pneumokokke.

Longfoto: normale hartgrootte, l. onderkwabspneumonie, groot skleroties verkalkte aorta. Bloedserum W.R.: —. Na 3 weke Hb. 64%. Empieem: Bülow dreinerings. E.K.G. bundelblok en tagikardie. Sien kurwes, J.P.

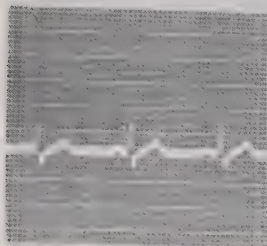
Terapie. Sulfamethylthiazol. K.H. ryk diëet. Digilanid C: 6 dae 0.8 mgr intrav. Op die derde dag, (16-10-'41) het die E.K.G. wat bundeltakblok vertoon het, normaal geword. Pols gedaal 132 op 90 in 1 dag, na 6 dae pols 80—88 by temp. 38—38.4°. Na 6 dae geen Cedilanid meer. Op die 11e dag, 25-10-'41, E.K.G. weer bundelblok, pols 100 p. m. Weer Cedilanid terapie 0.4 mgr intrav. 5 dae hierna, 29-10-'41 E.K.G. weer normaal, pols gedaal op 80—88. Verder tot by ontslag 0.66 mgr per os. E.K.G. 8-12-'41 bly normaal. Totaal verbruik 5.6 mgr intrav. in 12 dae, 27 mgr per os in 43 dae, geen toksiese verskynsels.



P.K. 12.12.41. I

II

III

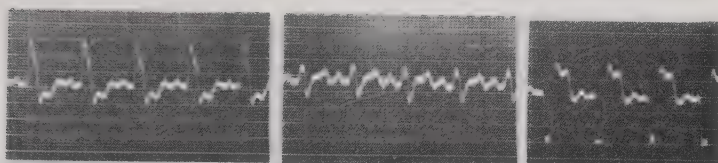


20.1.42 I

II

III

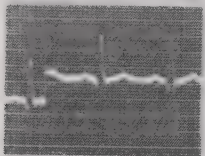
Geval P.K.



J.P. 4.10.41 I

II

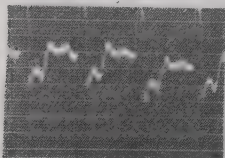
III



6.3.41 I

II

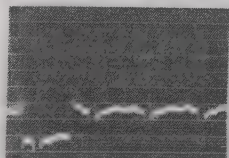
III



25.10.41 I

II

III



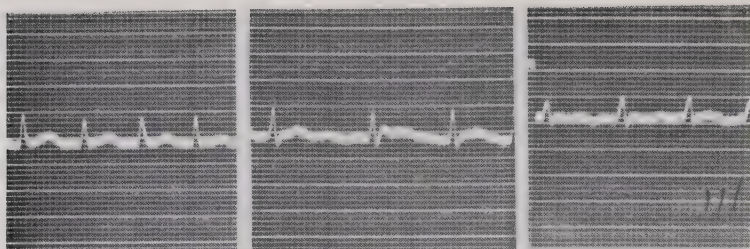
22.10.41 I

II

III

8.12.41 I

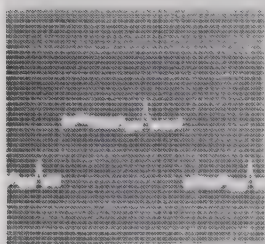
Geval J.P.



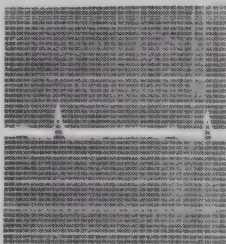
A.S. 5.11.41 I

II

III



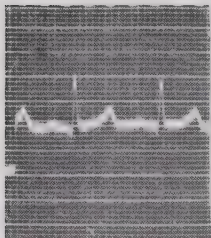
8.11.41 1° AFL.



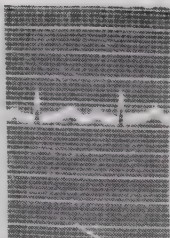
10.12.41 1° AFL.

Geval A.S.

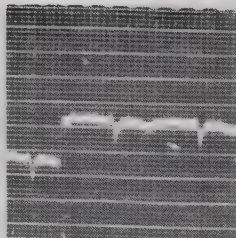
Geval T.S.



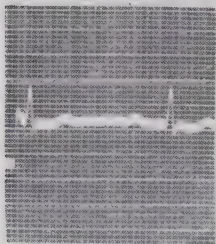
T.S. 27.8.41 I



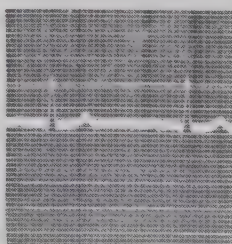
II



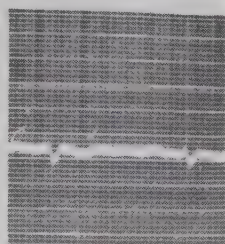
III



12.9.41 I



II



III

Na 4 maande digitalis purpurea terapie kom pasiënt op die polikliniek en vertoon weer bundelblok.

In hierdie geval kan die bundelblok alleen deur 'n koronêr insuffisiënsie met deurbloedingsstoornis van die bundel, veroorsaak wees daar die betere bloedvoorsiening na Cedilanid dit doen verdwyn. Hierdie pasiënte moet ingestel word op 'n bepaalde dosis digilanid C net soos 'n diabeet op insuline.

By die ander kroupeuse pneumonie was daar 'n reëlmatig wederkerende ekstrasistolie, wat na 1 dag cedilanid terapie verdwyn het.

Geval A.S., het tydens 'n empieem plotseling snelle atrium fibrillasie ontwikkel.

E.K.G.: Atrium fibrillasie 140 p. m. l. tipe. Q.R.S. 0.10". ST₁ iets hoog, oral klein T toppe.

Na 'n daelikse dosis van 2 k.s. (0.4 mgr) intraveneus het die pols in 1 dag snel gedaal, na 2 dae steeds so gebly en na 3 dae was daar weer sinus ritme, terwyl die temperatuur by 'n swak dreinerende empieem steeds skommelend om 38—38.5° gebly het. Totaal verbruik 12 mgr. intraveneus in 20 dae. (Sien kurves E.K.G. A.S.)

Geval T.S., man 58 jaar ontwikkel op grond van 'n slegte sirkulasie 'n been trombose, daarna long embolie en empyeem. Tydens die siekte vertoon die E.K.G. 27-8-'41: Sinus Ritme 107 p. m., Q.R.S. 0.08". ST₁ boogvormig hoog afgaande, ST₃ boogvormig. Na 15 dae Cedilanid behandeling E.K.G. 12-9-'41: Sinus Ritme 83 met horisontale ST. Sien kurve. In die tyd verdwyn sy beenoedeem, die geswelde lewer neem af sonder ander diuretika, gemobiliseer bly hy onder Cedilanid behandeling goed. Na 3 maande tuis alleen op soutlose ete ontwikkel hy weer beenoedeem.

Groep van Morbus Basedow.

Hierdie klein groep waarvan 4 in die tabel opgeneem is het almal sterk polsversnelling, een geval met atrium fibrillasie, getoon. Daarby was daar elektrokardiografies patologiese afwykinge. Die hartfotos het almal 'n ligte vergroting aangetoon. By almal was daar 'n verhoogde grondstofwisseling (38% tot 88%). Die sirkulasie tyd was by 3 gevalle verkort. By een pasiënt is 'n sterk gestoorde galaktose belastingsproef gevind, by die ander was dit normaal. Die nierfunksie volgens v. SLYKE was van drie gevalle bepaal, by een lig verlaag. Veneuse druk, vitale kapasiteit en boed eiwit spektrum is nie by almal bepaal of vervolg nie. Na Digilanid C behandeling is by almal 'n seer duidelike polsdaling te konstateer. Sien tabel. Die atrium fibrillasie is in sinus ritme oorgegaan, terwyl die grondstofwisseling nog vrywel gelyk hoog was. By drie pasiënte is onder behandeling 'n sterk daling in

Geval	Geslag	Ouderdom	Diagnose	Tydsduur van behandeling voor en met Cedilanid	Pols	Foto	E.K.G.
T. S.	m.	47	Empieem lewer sirrose	14 10 1 2 8	112 68 (hart 140 pols 96 (hart 100 pols 92 78	13½/26 12/27 —	S.R. 115 ST ₁ verhoog, ST ₂ verlaag, T ₃ — neg. S.R. 68 ST isoelektries A.F. 144 klein T toppe A.F. ± 98 T verbeter S.R. 78 S.R. pulsus trigeminus S.R. geen ekstrasistole meer
A. S.	m.	57	pneumonie	2 8	(hart 100 pols 92 78		A.F. ± 98 T verbeter S.R. 78
M. K.	m.	39	pneumonie	2 1	(hart 88 pols 64 78		S.R. pulsus trigeminus S.R. geen ekstrasistole meer
E. E.	m.	37	long absces lues	35 10	72 70		S.R. Q.R.S. 0.16". ST ₁ verlaag, ST ₃ hoog, bundel-tak-blok S.R. geen verandering
P. K.	m.	39	diabetes mellitus angina	7 5	66 68	15/30	S.R. Q.R.S. 0.12". Tawara ekstrasistolie S.R. Q.R.S. 0.08" normaal ritme
v. V. de B.	vr.	83	broncho-pneumonie miokard infark	2 4	84 60	15/27	S.R. 84 Q.R.S. 0.10". ST ₁ verlaag klein T. T ₂ afwesig T ₃ —
D. V.	vr.	60	pankarditis	2 4	(hart 140 pols 88 116		A.F. ± 140 T ₁ en T ₂ —. Q.R.S. ekstrasistolie S.R. 116
J. P.	m.	69	pneumonie	2 2	128 88		S.R. Q.R.S. 0.16" bundel takblok S.R. Q.R.S. 0.08" geen blok

GROEP 6. GEVALLE VAN

Geval	Geslag	Ouderdom	Tydsduur van behandeling voor en met Cedilanid	Pols	Hart	E.K.G.
K. H.	m.	63	10 1 8 14	120 82 75	15/27 14/27	S.R. 125 ST duidelijk verlaag in ₁ en S.R. 75 ST word isoelektries
A. S.	vr.	60	1 2 4	(hart 180 pols 140 (hart 110 pols 100 112	13.5/26	A.F. ± 180 verlaag ST ₁ en ₂ klein T toppe. A.F. ± 115 ST ₁ en ₂ verlaag S.R. 112 ST ₁ en ₂ sterk verlaag
M. A.	vr.	48	5 7 3	124 88 76	16/30	S.R. 125 Q.R.S. 0.10". ST ₁ en ₂ verlaag S.R. 88 Q.R.S. 0.08". ST verbeter S.R. 76 gelyk
N. W.	vr.	40	3 4	104 76	15/30	S.R. 104 geen grof afw. S.R. 74

INFESIIE SIEKTES.

Diurese gemiddeld p. d. voor en tydens ehandeling p 800 k.s. vog p. d.	Gewig kg	Sirk. Tyd sek.	Vitale Kapa- siteit liter	Veneuse druk H ₂ O mm	Galaktose belasting Fiessinger uitgeskei in 4 uur	v. Slyke	Eiwit Spektrum	Terapie
								peroraal 1.2 mgr. p. d.
								intrav. 0.4 mgr. p. d.
								intrav. 0.4 mgr. 1 ×.
								intrav. 0.4 mgr. p. d.
								peroraal 0.75 mgr. p. d.
								peroraal 0.75 mgr. p. d.
								intrav. 0.8 mgr. p. d.
								intrav. 0.8 mgr. p. d.

TORBUS BASEDOW.

Basaal metab.	Sirk. Tyd sek.	Vitale Kapa- siteit liter	Veneuse druk H ₂ O mm	Galaktose belasting Fiessinger uitgeskei in 4 uur	v. Slyke	Eiwit Spektrum	Terapie
M. 88% +	9	2.6	65	geen skeiding	C _s 47%		intrav. 0.4 mgr. p.d.
M. 48% +	16	3.4 (na stru- mektomie)					Sol. Lugoli.
M. 11% +	13						intrav. 0.8 mgr. p. d.
65% +							peroraal 1.8 mgr. p. d.
60% +							
M. 44% + 15% + 1%	10			0.86 gr. (6‰)	C _s 144%	Alb. 3.8 % Glob. 2.46%	intrav. 0.4 mgr. p. d. Sol. Lugoli.
M. 38% + 17% +	10			3.2 gr. (10.7‰)	C _s 76%		peroraal 0.75 mgr. p.d.

die grondstofwisseling gesien, 88% op 48%, 44% op 15%, 38% op 17%, sonder dat sedativa of jodium daarby gegee is. By die ander pasiënt is geen daling te konstateer nie.

Hierdie groep vertoon opvallend duidelik die gunstige pols verlangsamende werking, selfs by tireotoksikose, en daarby die daling van die grondstofwisseling.

Geval M.A., vrou 48 jaar, grondstofw. 44% verhoog. Na 4 k.s. Cedilanid (0.8 mgr) intrav. daal die pols van 124 op 96. Op 0.75 mgr per os styg die pols weer op 120 p. m. Hierna daeliks 0.4 mgr intraveneus, pols daal op 88. Grondstofwisseling na 7 dae Digilanid C behandeling gedaal op 15% +. Na Sol. Lugoli toediening daal dit op 1% +. Geen toksiese verskynsels waargeneem nie.

Geval B.S., 60 jr, vrou. Sinds 6 maande al las van hartkloppinge wat toeneem. Dit is heel snel en die laaste 14 dae voortdurend. Sy braak vrywel alles wat sy eet. By ondersoek: klein, maer vrou, bruine huid, is druk en praat vlug, glansende oe, sterk tremor, pols $\pm$ 160 p. m. onreëlmatig, $\pm$ 40 defisit. Tensie 165/90. Skildklier normaal. Hart heel lig gedilateer, geen versaking verskynsels. Grondstofwisseling 65% +. E.K.G.: Atrium fibrill. $\pm$ 180 p. m., klein komplekse, S.T. oral verlaag.

Terapie: 30-1-'42.

18 uur	<i>Digilanid C</i> 0.8 mgr intrav.	
	pols $\pm$ 160	hart $\pm$ 180
18.30 „	132	?
19 „	76	84
20 „	80	86
21 „	84	102
22 „	88	112
23 „	84	96
24 „	88	?
31-1-'42	120	
	0.8 mgr intrav.	
na 10 min.	pols 110	E.K.G. sien kurves bl. 107.
na 20 „	100	E.K.G.
na 30 „	92	E.K.G.

E.K.G. op 30-1-'42 voor behandeling Atrium fibrillasie $\pm$ 180 p. m., verlaagde ST interval, klein T toppe. E.K.G. op 31-1-'42 alleen 2e afleiding voor inspuiting van 4 k.s. (0.8 mgr). Cedilanid intraveneus. A.F. $\pm$ 160 p. m. ST sterk verlaag, T pos.

na 10 min. A.F. $\pm$ 100 p. m.

na 20 min. A.F. $\pm$ 80 p. m.

na 30 min. A.F. $\pm$ 80 p. m.

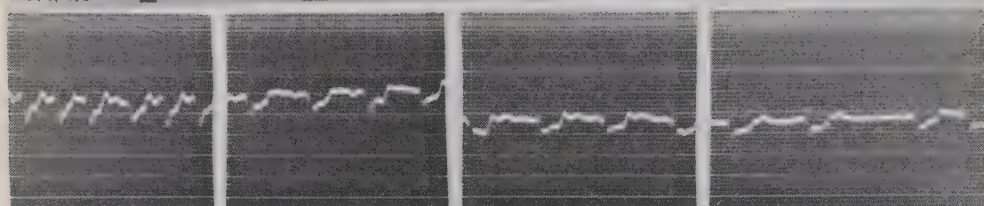
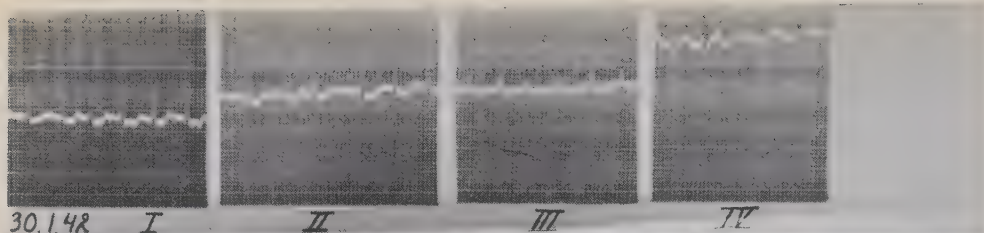
na 2 uur A.F. $\pm$ 60 p. m.

ST interval verbeter steeds.

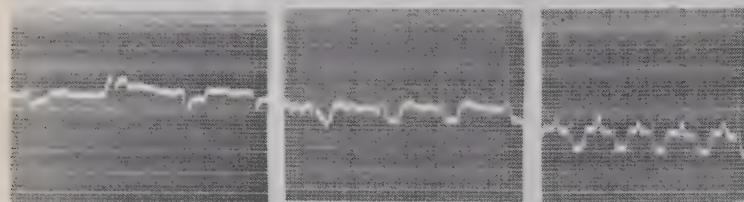
E.K.G. op 3-2-'42 A.F. $\pm$ 110.

op 4-2-'42 Sinus ritme 140 p. m.

ST sterk verlaag.

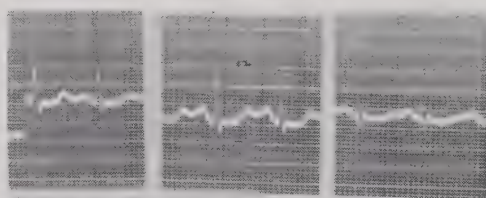


31.1.42 00R. INSP II 10 MIN. NA INSP II 20 MIN. NA INSP II 30 MIN NA INSP II

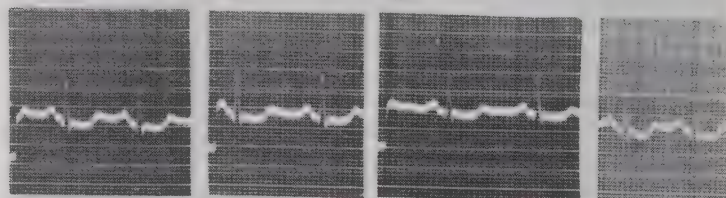


31.1.42 20UR NA INSP II 3.2.42. II 4.2.42. II

Geval B.S.



K.H 2.10.41 I

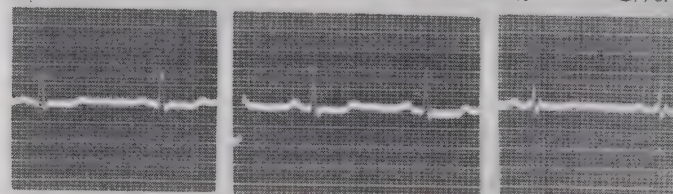


2.10.41 NA 30 MIN

NA 60 MIN.

NA 90 MIN.

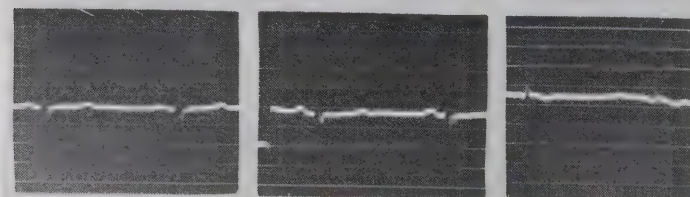
3.10.41



10.10.41. I

II

III



10.10.41 I

II

III

Geval K.H.

Hierna 2 mgr. peroraal per dag, na 5 dae sinus ritme. Die braking wat pasiënte tuis gehad het en die 1ste dag op saal vertoon is volledig verdwyn. Na 1 toediening van Sol. Lugoli is pasiënte plotseling oorlede. By obduksie was daar 'n pluriglandulêre stoornis met groot persistente timus klier.

Geval K.H., man 63 jaar, met las van benoudheid op die bors sinds 5 maande. Hy het 'n hipertireoïde uiterlik. Grondstofwisseling 87% verhoog.

Hartfoto: mate: 15/27, links vorm.

E.K.G.: Sinus Ritme 125 p. m. ST₂ 2 mm verlaag.

Terapie bedrus en luminal.

Digilanid C 0.8 mgr. intrav. met E.K.G. vervolg serie $\frac{1}{2}$, 1 en $1\frac{1}{2}$ uur na toediening. Sien kurwes.

Op 2-10-'41 voor terapie vertoon die E.K.G. 'n sinus ritme van 125 p. m. met duidelik verlaagde ST interval wat nie aan die matige frekwensie toegeskryf kan word nie.

Direk hierna is 4 k.s. (= 0.8 mgr). Digilanid C intraveneus toegedien. Die volgende afbeeldinge vertoon die 2e afleiding na 30 min. S.R. 100 p. m.; na 60 min. Sinus Ritme 93 p. m. ST reeds verbeter; na 90 min. Sinus Ritme 88 p. m. ST verder verbeter. Na geen verdere terapie is die pols die volgende dag steeds by volledig bedrus teruggeloop op 116 p. m. met laer ST. Hierna kry hy daeliks alleen 2 k.s. Digilanid C intraveneus. Na 7 dae vertoon die E.K.G. Sinus Ritme 70 p. m. met sterk verbeterde ST interval. Na 'n verdere 14 dae vertoon die E.K.G. 'n normale rustige sinus ritme met isoelektriese S.T. Hierna is hy met Sol. Lugoli behandel, waarna die grondstofwisseling van 62% + op 17% + daal en die operatie volg.

Hierop is duidelik die snelle daling van pols frekwensie 125—100 in $\frac{1}{2}$ uur op 88 in $1\frac{1}{2}$ uur by 'n reëlmatige pols (P.Q. normaal). Daarby is 'n duidelike verbetering van die S.T. stuk te sien. Na 8 dae terapie 2 k.s. (0.4 mgr) intraveneus vertoon die kurwe 10-10-'41 'n pols frekwensie van 68 p. m. Na nog 14 dae is selfs die lig verlaagde ST by gelyk blywende pols isoelektries geword.

Hierdie geval het 'n daling van die grondstofw. vertoon 86% + op 48% +. Hierna is Sol. Lugoli toegedien.

Wering van Digilanid C op die aparte siektetekens.

Om die waarde van die digitalis preparaat te skat is, soos reeds onder diagnostiek gemeld, die subjektiewe en die objektiewe tekens afsonderlik te beskou.

Subjektiewe verskynsels.

1. Die subjektiewe verandering kan wees die enigste verbetering en ook die duidelikste verbetering, kan soms egter 'n bedrieglike simptoem wees en by sommige kan dit selfs uitbly. Hierby word die waardering van die psige van die hartpasiënte van belang. Soos reeds onder die groep van dreigende versaking gemeld, het die angina pectoris in die meeste gevalle 'n duidelike verbe-

tering tot absolute verdwyning van die pyn kan konstateer. 1 geval kon selfs weer 6 km in die felle winterkou na die bus loop, met 1 pynaanval, waar hy anders geen 100 meter sonder pyn was nie. In die materiaal as geheel het die subjektiewe verandering deel uitgemaak van die verbetering, veral by die asma kardiale en angina pectoris was die subjektiewe verbetering snel bemerkbaar.

2. Objektiewe verskynsels.

Hiervan is die werking op pols, diurese (gewig), hartgrootte, E. K. G., vitale kapasiteit, sirkulasie tyd en veneuse druk en die kliniese tekens van insuffisiënsie en stuwling te gebruik.

Polsverlangsaming. Daar die meeste hartpasiënte 'n versnelde hartswerking vertoon, is die verlansaming van die pols ook een van die mees konstante tekens van die digitalis werking.

Dit het geblyk net so goed by reëlmatige pols as by atrium fibrillasie of ekstrasistolie. Ook is die werking by koors en hipertireoïdie duidelik aangetoon. As maatstaf vir die snelheid van werking is dit telkens gebruik, waar dit ook elektrokardiografies vasgelê is.

Opvallend is die kragtige werking by die reëlmatige hartslag (sien kurves K. H., B. N.). Telkens kon 'n daling tot 60 p. m. waargeneem word. As reël het die reëlmatige nie laer gegaan nie, terwyl by atrium fibrillasie, dit soms wel tot 48 gedaal het. Die klassieke werking by atrium fibrillasie is hier sonder meer te noem en in vergelyking sou dit vrywel net so sterk werk as pulvis folior. digitalis en soms wel sterker (geval G.B., A. S. ens.). Tydens die ondersoek het daar geen geval van paroksismale tagikardie voorgekom nie, sodat ondervinding op die gebied jammer genoeg ontbreek. Wel word vermoed, dat die werking hiervoor besonder sterk moet wees weëns die dubbele effek: blokkerende werking en verbetering van koronêr deurbloeding deur kragtiger spierkontraksie.

Ook by gevalle van langdurende koors sonder bepaalde hartafwyking was die pols verlansamende werking opvallend. Die nawerking op die pols het, gesien die styging by weglating, 'n duur van 1 tot 3 dae. Die pols is egter in 'n groep met soms selfs ernstige versaking, betreklik langsaam, by sommige selfs normaal. Volgens JOSEPH ⁴⁵⁾ is die dosering wat nodig is om die sistoliese werking te verkry kleiner as die vir die pols verlansaming. Klinies beteken dit, dat die hartswerking dus duidelik aanwesig is sonder dat dit deur 'n langsame pols gekenmerk word. Juis in hierdie

groep het strofantien sy aanwending gevind en ook hier is Digilanid C weëns sy meer praktiese verbruikbaarheid goed geskik. In hierdie gevalle is digitalis vroeër angsvallig van weggehou. Die groot verskil tussen strofantien (sistoliese werking) en dig. purpurea (chronotropiese werking) word deur Digilanid C oorbrug met die voordeel van perorale werkzaamheid daarby. Hierdie stof het farmakologies en klinies getoon dat sy werking in albei gebiede kragtig en selektief is.

Diurese: Soos reeds gesê, word die diurese as een van die tekens van die verbeterde sirkulasie en juis van die nier, aangesien wat tenslotte 'n maatstaf van die verbetering in die hartswerking is. Die urinevloed word prinsipiëel nie beskou as 'n diuretiese werking van die digitalis nie; juis omdat dit 'n omweg gaan, 'n verbetering van die gehele sirkulasie, bereik dit sy resultaat, die groter diurese, ook pas later. Uit die hoë persentasies van normaal wat nog met die v. SLYKE proef by die swaarste versakings gevind is blyk dat die deurbloedingsstoornis van die nier by die meeste van ons sikkies gering was. Die diurese na digitalis alleen, vertoon sig meestal 1—3 dae na toediening met 'n langsame styging met daeliks goeie diurese en gewigsafname. Meerdere male is opgemerk by die Digilanid C, dat na die toediening altyd 'n tydperk van goeie diurese kom gevolg by die sklerotikusse deur 'n paar dae met sterk verminderde urine uitskeiding. By die gekombineerde terapie is hierdie laaste die juiste tydperk vir ingryping met spesifiek diureties werkende middele. By die meeste gevalle het daar 'n matige langdurende diurese met duidelike gewigsdaling gevolg. Altyd is dit egter in die kliniek en selfs indien moontlik in die praktyk na voorafgaande versuring gewens salyrgan te gee, om alle latente oedeem ook nog te verwyder.

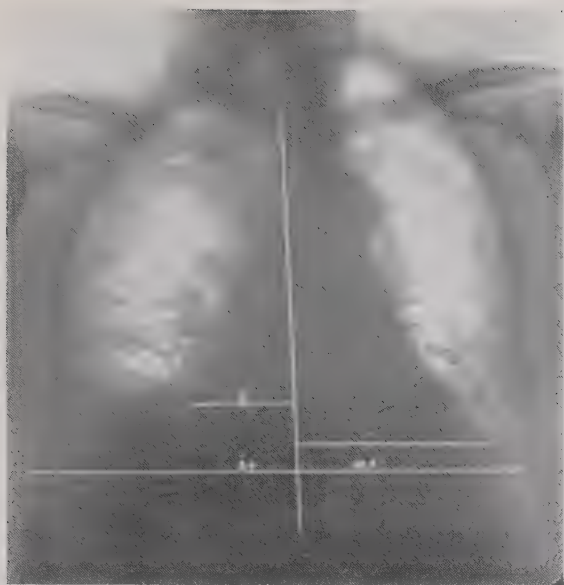
By die grootste aantal pasiënte kon met Digilanid C vir die diurese volstaan word. Waar dit egter 'n ernstige lewensgevaarlike geval is, wat van die tyd afhang en waar die hart so uitgeput is (EDENS) dat dit nie meer op die digitalis reageer nie, is die hulp van eufilline en salyrgan direk gebruik van te maak. Die diurese per dag by swaar gekompenseerde en insuffisiënte pasiënte het tot 3 L op cedilanid alleen kan styg, baiekeer egter 'n herhaalde diurese van 1900—2400 ks. per dag. By een pasiënt (Geval M. de W.) met volledige versaking, lues en atrium fibrillasie is 'n diurese van 10.8 L. op een dag in kombinasie met 1 k.s. salyrgan bereik, maar met onaangename verskynsels. Na prodromale psigiese stoornisse het die pasiënt soporeus geword verward en gedisorien-

teer. Toe hy by helder bewussyn kom was 'n hemianopsie as gevolg van 'n fokus in die oogskors, ontstaan wat, 1 jaar later nog onverbeterd aanwesig was. Die moontlikheid bestaan dat by die optreding van die harsing proses (embolus? trombose?) die salyrgan inspuiting 'n rol gespeel het, dit is egter nie bewys nie. Inderdaad is by meerdere pasiënte veral sklerotikusse stoornisse na toediening van kwik diuretika gemerk. Salyrgan vermag weinig of geen diurese op te wek waar die deurbloeding van die niere onvoldoende is nie, omdat dit alleen aangryp op die terugresorpsie in die tubuli contorti van die niere. By 'n slegte deurbloeding van die niere, voorwaartse versaking, is daar egter reeds 'n verminderde filtrasie in die glomeruli wat deur die salyrgan nie verbeter nie. Juis omdat die kwik diuretika 'n behoorlik nierfunksie as vereiste nodig het skep die betere deurbloeding, wat volg na die digilanid C terapie, 'n betere kans vir sy werking. Indien die gewig en sigbare oedeem bevredigend verdwyn, is die uitblywing van 'n plotseling sterk diurese, wat oppervlakkig gesien 'n aanskouelike sukses is, geen rede tot onrus nie. Die langzaam toenemende en voortdurende diurese is die beste.

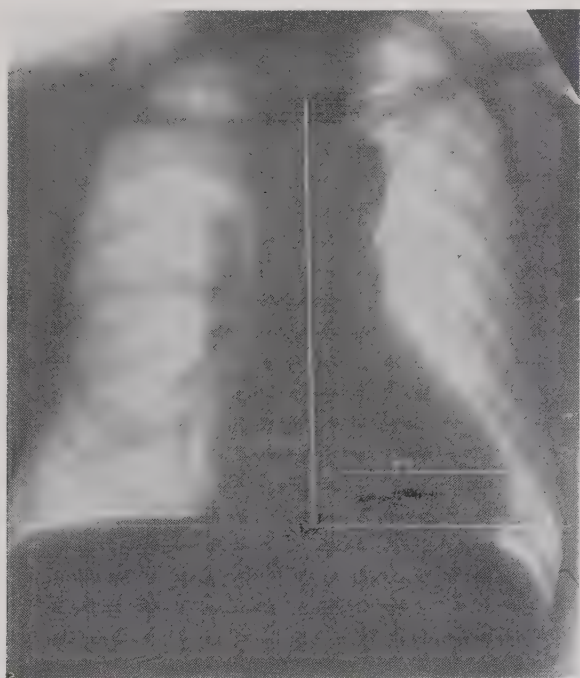
Stuwing. Die afnemning hiervan gaan direk gepaard met die verbetering in die sirkulasie en die diurese. Hierby is op te merk dat selfs by die stuwingsgastritis die digilanid C per os goed verdra en snel geresorbeer is. Sneller nog as die vermindering van die regs versaking met stuwing is die verdwyning van asma kardiaale. By ettelike gevalle, wat reeds in die observasie tydperk asma kardiaale aangetoon het, het dit direk na die Cedilanid toediening uitgebly. Hierdie verbetering kon herhaaldelik as dankbare sukses waargeneem word. Pleura transsudate het herhaaldelik volledig verdwyn. Cheyne Stokes ademhaling, ortopnoe en dispnoe reageer almal goed in aansluiting op die verdwyning van die ander stuwingsverskynsels. By geval J. B. waar alleen links versaking bestaan het, het die Cheyne-Stokes ademhaling sonder eufilline of enig ander preparaat pragtig en snel verdwyn.

Hartworm: Die tonisering van die hart was in alle gevalle deur vervolg hartfotos duidelik te sien. Hiervan word ettelike uit die verskillende pasiëntgroepe afgebeeld. Mitraal en aorta vitia en miokard fibrose vertoon 'n sterk verkleining van die uitgesette hart. Hierdie afbeeldinge vertoon harte, wat nog alleen met digilanid C behandel is. Alleen M. de. W. het 1 × salyrgan daarby gehad.

Geval L. W. vertoon die versaking by 'n hipertensie as gevolg



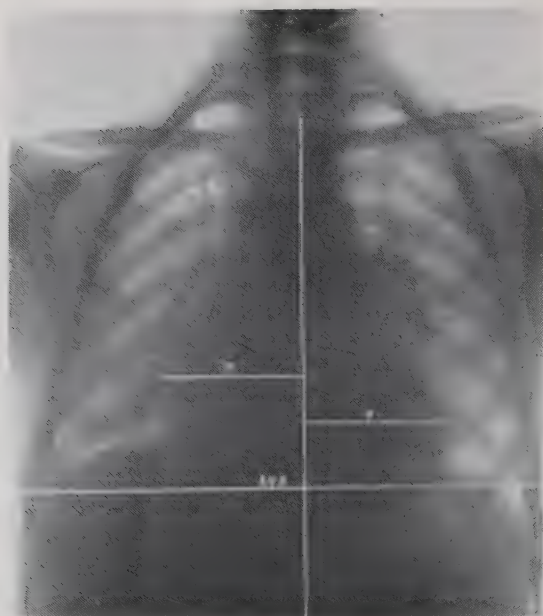
Geval M.de W.
FOTO 5



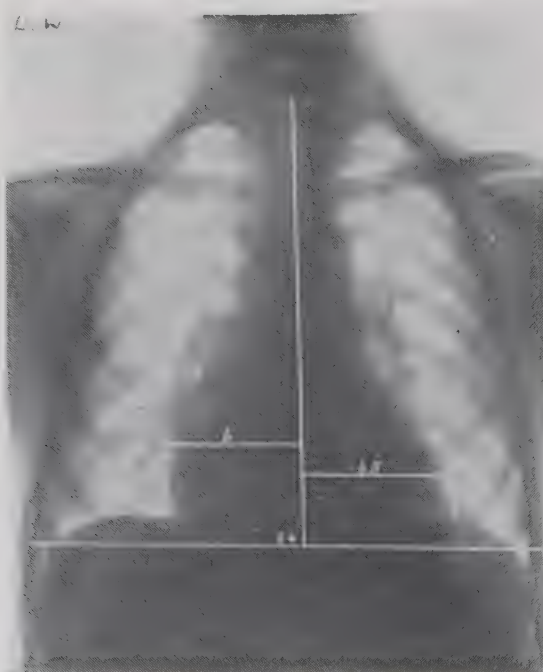
Geval M.de W.
FOTO 6

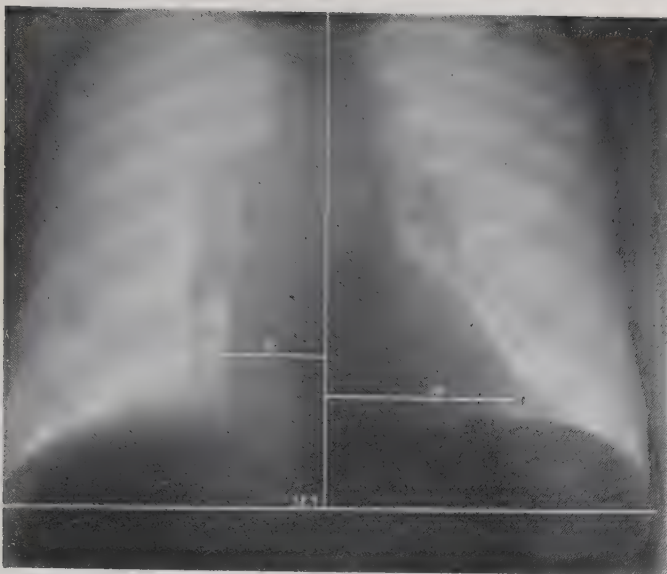
Geval M. de W. Voor en na Digilanid C behandeling
(1 × salyrgan).

Geval L.W.
FOTO 7

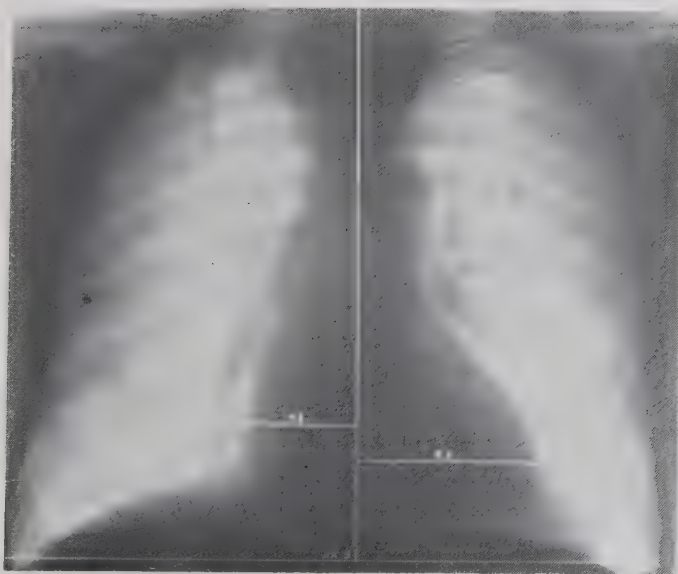


Geval L.W.
FOTO 8



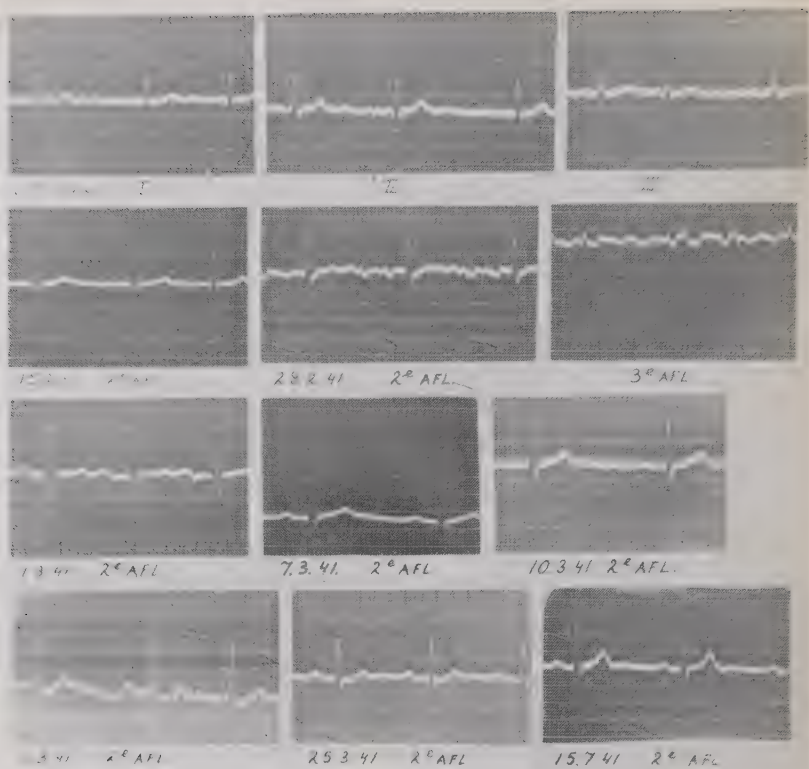


Geval C.G.
FOTO 9



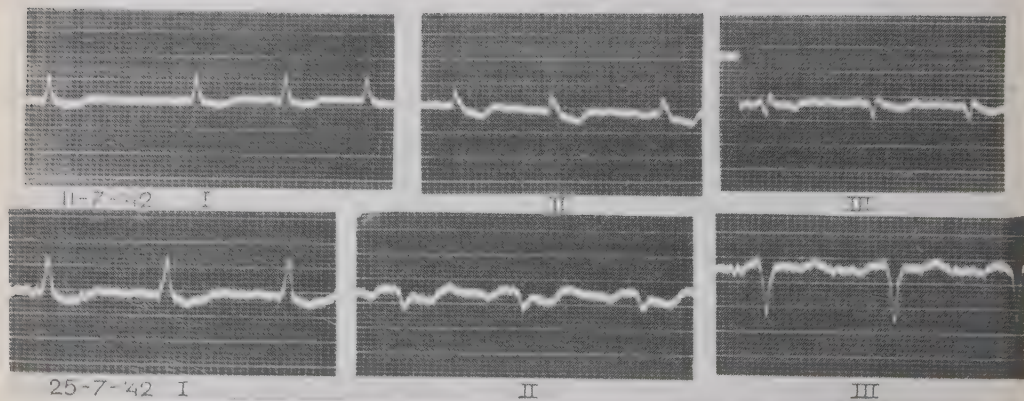
Geval C.G.
FOTO 10

Geval C. G. vertoon die sterk toniese ronding
van die hartpunt.



Geval L.E.

GEVAL A.W.



van subakute nefritis. Hier was tydens die oedemateuse nefritis 'n luide galop ritme oor 'n fisies sterk vergrote hart duidelik hoorbaar; na 3×0.4 mgr intrav. cedilanid het die galop ritme na 2 dae volledig verdwyn en het die hart, soos duidelik sigbaar, verklein. Dit kon nog gebeur terwyl die nefritis voorts krydend was met voortdurend sterk oligurie. 1 Week later is die pasiënt oorlede.

Op die bloeddruk het Cedilanid geen direkte werking nie. By gevalle met hoogdrukstuwing (SAHLI) het die bloeddruk onder die behandeling duidelik gedaal. By die miokard infarkte kon 'n betreklik snelle styging van die tensie waargeneem word, maar in hoeverre dit los van die terapie staan is nie te beoordeel nie. Die verandering van die bloeddruk kan dus ook weer alleen 'n indirekte uiting van die verbeterde sirkulasie wees.

Elektrokardiogram. Die E.K.G. was in hierdie ondersoek van die grootste belang in die diagnostiek. Dit is ook by die beoordeling van die Digilanid C werking veel gebruik om die hartslag frekwensie en sy ritme verandering vas te lê sowel as om die verandering in die kompleks teweeggebring deur verbetering van die hartspier deurbloeding aan te toon. Hierby is die verlengde P. Q. en die verlaging van S.T. as bekende toksiese digitalis werking gehou. Dit was maar in enkele gevalle gesien. 353 E. K. G. is in hierdie ondersoek gebruik, by byna alle pasiënte is vervolg E.K.G. gemaak. By 12 gevalle is serie E. K. G. om die 10—30 minute gemaak om die snelheid van werking na te gaan, in die daling van die pols frekwensie (kurves A.S., B.S., K.H.) en in die verandering van S.T. (K.H.).

In 23 gevalle was daar atrium fibrillasie, 1 geval Tawara ritme.

Van die atrium fibrillasie was daar 6 benede 80 p.m., 3 tussen 80—100, 10 tussen 100—130 en 4 tussen 140—180. Behalwe die atrium fibrillaisie was daar in byna almal afwykinge aan die Q,R.S., ST en T gedeeltes. By geen enkel geval is dit nie geluk om die pols tot daling te bring nie; hoe hoër die frekwensie en hoe groter defisit, hoe sneller die daling. As reël het die pols op die gelykblywende dosis sigself op ± 60 —70 p. m. ingestel; dit was maar 'n klein gedeelte wat verder self gedaal het of die dosis was heel groot. Die snelheid van chronotropiese werking is telkens gesien en word in die pols kurve en E.K.G. kurves van geval B.S. goed geskilder.

Geval L.E., man 39 jaar, sonder klagte. Atrium fibrillasie ontdek by 'n keuring. E.K.G. by opname atrium fibrillasie ± 65 p. m., geen bepaalde tipe, geen

verdere afwyking. Na 16 dae Chinidine behandeling dosis gestyg tot 1.4 gram per dag, bly die atrium fibrillasie 28-2-'41. Hierna 0.8 mgr. Cedilanid intraveneus na 2e dag sinus ritme. Kurve 1-3-'41 en 7-3-'41. Hierna chinidine 600 mgr per dag + 200 mgr. pulvis folior digit., na 4 dae 10-3-'41 weer atrium fibrillasie. Na herhaalde Cedilanid terapie 0.4 mgr. intrav. kom op 25-3-'41 weer sinus ritme wat bly (15-7-'41).

Geval A. W. verandering van Atr. fibrill. in sinus ritme.

Geval A.W., m. 68 jr. Al 9 jaar moeite met die urinelosing; sinds 1½ week uremiese klagte. Verder sinds 'n paar weke kortademigheid by inspanning met hartkloppinge. Sy bene en voete het dik geword. By ondersoek: perifere arterio sklerose, pols 72 p. m. totaal onreëlmatig met defisit van 10 p. m. Tensie 145/90. Hart nog net binne die normale grense met sagte, suiwere tone. Daar is geen gestuwde halsvene nie. Die lewer is net voelbaar. Die onderbene en enkels vertoon duidelike oedeem. Groot prostaat. Hartfoto 13/26½. Sirkulasie tyd 16". Veneuse druk 16 s. m. Vitale kapasiteit 3.4 L. Fiessinger na 4 uur 1.36 gr (9.7%/₁₀₀) uitgeskei. v. Slyke 59%. Bloedeiwit Alb. 2.3 gr %, glob. 3.28 gr %. Plasma chloor 98 mg. aeq. %₁₀₀.

E.K.G. 11-7-'42, langsame atrium fibrillasie, links tipe. Q.R.S.₂ vertoon duidelike nis. ST in al drie afleidinge verlaag met swak geteekende tot afwesige T golf. Sien bl. 111.

Na behandeling met bedrus, soutloos ete en salyrgan het die oedeem verdwyn. Chinidine terapie is ingestel, beginnende met 600 mgr. p. d. en stygend tot 2.5 gr. p. d.; hiermee is vir 12 dae volhou tot 'n totaal van 22 gr. chinidine sonder 'n verandering van die atrium fibrillasie in sinus ritme, pols defisit 10 p. m.

Op die 13e dag is 4 k.s. Cedilanid intrav. met die 2.5 gr. chinidine peroraal gegee. Op die volgende dag, 25-7-'42 is 'n sinus ritme vasgestel.

E.K.G. reëlmatige slag met neg. P-golwe in 2e afl.; in die ander afleidinge is dit nie mooi te sien nie. Hierna is die chinidine dosis steeds afgeneem, terwyl 2 k.s. Cedilanid ieder dag toegedien is. By ontslag 13 dae later sinus ritme steeds aanwesig.

Dat nie alleen die chronotropiese, maar ook die sistoliese werking by atrium fibrillasie verbruik word, is 'n teoretiese beskouing wat gesteun word deur die werk van WIGGERS en medewerkers. Hulle het by elektriese prikkeling van die hartspier die nodige drempel waarde duidelik verlaag gevind vir die opwekking van atrium fibrillasie van 13.9 op 3 m. A. in ischemiese gebied (koronêr afsluiting). In hierdie verband vertoon die kurves van A.S. en B.S. en J.P. hierdie bykomstige invloed.

In 5 gevalle het die A.F. omgeslaan in sinus ritme, in 1 geval het dit gekom tot Tawara ritme.

Wat die verandering in die komplekse betref kon dit by 7 weëns normale beeld of geen vervolg E.K.G. nie nagegaan word nie. By 24 gevalle was daar in die vervolg E.K.G., behalwe ritme verwisseling, geen verandering gesien nie.

Alleen in 3 gevalle kon die duidelike digitalis intoksikasie teken van verlaagde S.T. gesien word. Die afstand is nie verleng nie (geval B.S.). By die ander gevalle het daar opgetree as verandering na Cedilanid terapie vlakker word van patologies diep Q en S golwe, versmalling of normaal word van 'n verbrede kompleks (P.K. J.P.), volledig verdwyning van bundelblok (J.P.), verkleining en vergroting van die gehele Q.R.S. kompleks, duidelike verbetering t.o.v. die isoelektriese lyn by patologies verlaagde of verhoogde S.T. en beide groter en kleiner word van T toppe. In 3 gevalle het 'n absoluut verlengde Q.T. (elektriese sistolie duur as uitdrukking van versaking, HEGGLIN ³⁵), TER HORST ⁴¹)) normaal geword.

Dit blyk dus dat in die groot meerderheid van die gevalle E.K.G. veranderinge behalwe ritme en slagfrekwensie waargeneem is. In sommige gevalle was dit uitgesproke, by vele lig. Hierdie veranderinge kan alleen te wyte wees aan 'n verbeterde deurbloeding van die hartspier. Dit veral wat die verhoging van verlaagde ST interval en versmalling van Q.R.S. betref.

Behalwe die 3 genoemde gevalle met S. T. verlaging as digitalis intoksikasie simptoem, was in nog drie gevalle ritme stoornisse opgetree, 1 maal kortstondige atrium fibrillasie, 2 maal ekstra-sistolie, 1 maal p. bigeminus.

Sirkulasie Tyd. Soos reeds gemeld was in 'n groot gedeelte van duidelik patologiese harte die S.T. normaal. By die gevalle waar dit wel duidelik verleng was kon verkorting, volgende op die kliniese verbetering, gesien word. Dit is as meetbare teken egter te langzaam in sy verandering om as maatstaf van die snelheid van werking gebruik te word. Dit meet meer die totale funksie van die sirkulasie apparaat. In twee gevalle was daar weinig verbetering met Cedilanid bereik, al die ander kon op Cedilanid alleen, reeds na tyd 'n duidelik daling aantoon. Die herhaalde bepaling is dus 'n seker kliniese maatstaf van die vooruitgang.

Vitale kapasiteit. Ook hier tree die verandering as duidelik vermindering van die longstuwing op. Met Digilanid C. kon die verandering duidelik gesien word. Sien kurve B.N. Die gebruik word egter bemoeilik en die waardering gestoor deur die gebrekkige medewerking van 'n erg siek pasiënt.

By alle pasiënte wat verhoogde *veneuse druk* vertoon het kon na cedilanid behandeling 'n normale waarde gevind word, dus by die gevalle van volledige en van regs versaking.

Verdraaglikheid. Reeds is in alle mededelings oor die gesament-

like Digilanid preparaat melding gemaak oor die buitengewoon goeie verdraagbaarheid van die stof. Dit is ewewel waar vir Digilanid C. Uit die groot totaal was daar geen pasiënte wat dit nie kon verdra nie. In 8 gevalle was daar een tot twee dae braking wat direk gestaak kon word op 'n kleiner dosis. Daar was geen direkte verband met die absolute hoeveelheid gegee nie. Opvallend is dat braking gouer ontstaan by slegte nier funksie (ROMBERG). Verder is frontale hoofpyn by sommige gemerk. By geen een geval diarree.

Dosering. Die buitengewoon gunstige verhouding tussen die gelykwaardige orale en intraveneuse eksperimentele dosisse (2:1 Rothlin, Svec) is hier van belang. Klinies is op ongeveer dieselfde verhouding uitgekom. So kon 'n vrywel gelykwaardige invloed bereik word met $1 \times 2 \text{ k.s.} = 0.4 \text{ mgr.}$ intraveneus of intram. per dag en $3 \times 1 \text{ dragee}$ of $3 \times 7 \text{ druppels} = 0.75 \text{ mgr.}$ per dag per os. (Vgl. 2 ks. digalen, 200—300 mgr. pulvis folior dig. per dag). Hiermee kry in die ernstige gevalle, intraveneuse terapie natuurlik voorkeur, in vrywel alle gevalle kan dit na 'n paar dae peroraal voortgesit word. Intramuskulêre toediening het by oedemateuse pasiënte die nadeel dat resorpsie vertraag word of maar ten dele geskied. Waar daar moeilike vene is moet dit by voorkeur in die minst oedemateuse gebied gebeur. By lig oedemateuse pasiënte kan dit herhaaldelik gegee word. By 1 pasiënt het 1 keer 'n infiltraat gevolg, wat sonder verettering verdwyn het.

Die intraveneuse toediening het 'n seer snelle werking. Polsdaling binne 10 min. is herhaaldelik meegemaak en selfs die betreklik ongevoelige E. K. G. kon na 10 min. duidelike verbetering van sy patologiese afwykinge vertoon. Beide die inotropiese en die chronotropiese werking tree snel op, die sistoliese weëns sy meer algemene gevolge, sterker spanning, beter deurbloeding, sal dus 'n bietjie later as die chronotropiese te voorskyn kom. Sien kurves, B. S. K. H. ens. In sy snelheid en krag van werking staan Digilanid C eksperimenteel byna gelyk met strofantien en bō digalen. Daar is deur my geen kliniese vergelyking met digalen en strofantien gemaak nie, daar geskikte geykte materiaal hiervoor klinies heel moeilik te verkry is en bodien die pasiënte baie lang in die kliniek moet bly.

Met die dankbare besit van die snelle en kragtige intraveneuse werking gaan die besonder goeie orale resorpsie en werking gepaard. Hierin lê 'n besondere waarde van die Cedilanid t.o.v. die strofantien. Sware hartspierswakke kan met alleen perorale

toediening volledig tot herstel kom. Die resorpsie selfs by die ergste stuwng geskied by die kleine massa volledig. Die verlies vir die hart a.g.v. die gedeeltelike vaslegging deur die lewer na orale toediening is by Digilanid C klein. Die snelheid van werking is nie in kurwes nagegaan nie, maar kan klinies in opvallende wyse waargeneem word. Veral kan hierdie wyse van toediening gewaardeer word by pasiënte waar parenterale toediening onmoontlik of moeilik is. Dit is juis vir die praktyk van allergrootste belang om 'n strofantienwerkend middel aan pasiënte toe te kan dien waar pulvis folior digitalis min kan bereik, die groep met reëlmatige en selfs rustige hartslag, met ligte of dreigende insuffisiënsie of dekompensasie met angina pectoris. Hierdie leemte in ons terapie oorspan Digilanid C volledig.

Intraveneus is 2—4 k.s. (0.4—0.8 mgr) as inisiële dosis in die grootste getal gevalle voldoende. Daarby dien dit langsaam ingespuut te word sodat die hart soveel moontlik kan opneem (WEESE). In gevalle van paroksismale tagikardie is 'n dosis van 6 ks. (1.2 mgr) selfs verantwoord. In 24 uur is by hierdie gevalle tot 8 ks. (1.6 mgr) bruikbaar. 2 maal 4 k.s. (0.8 mgr) per dag is maar by 'n klein ernstige groep nodig. By verreweg die meeste parenterale gevalle kon volstaan word met 'n inisiële dosis van 4 k.s (0.8 mgr) intraveneus gevolg deur 2 k.s. (0.4 mgr) per dag wat dan intraveneus of intramuskulêr tot 4 weke lang selfs gegee is. In die meeste gevalle kan die parenterale na 2—4 dae in orale terapie voorgesit word. Langdurende intraveneus terapie is maar by 'n paar gevalle gebruik: byv. 8.4 mgr in 21 dae = 0.4 mgr (2 ks.) per dag.

Orale terapie kan geskied in dragee of druppelvorm. Die dragee bevat 0.25 mgr, 30 druppels bevat 1 mgr. Hiervan is 1—1½ mgr. as inisiële dosis meestal voldoende gevolg deur 0.75—1.5 mgr. per dag. By weinig gevalle was groot dosisse tot 2 mgr. nodig. Die toediening kan sonder onderbreking vir wekelang aangehou word. So byv. het 'n geval van sware miokard fibrose met sterk oedeem en bronchiektasieë 40 mgr. per os in 46 dae verbruik sonder toksiese verskynsels.

Die volgende geval as voorbeeld van 'n opvallend hoë doseering die enigste my bekend, is illustrerend: Geval R.T. 90 gtt. = 3 mgr. p. d. vir 6 weke.

In teenstelling tot pulv. folior digit. waarby altyd die raad gegee word om pouses van onderbreking te gee om „kumulاسie” te voorkom, kan hier sonder onrustig te wees die toediening wekelang sonder onderbreking duur. Dit is as reël gesien en is

vir die praktyk van praktiese belang. Ook met gesamentlike Digilanid is hierdie eienskap telkens opgemerk.

Die doseering dien in ieder geval individueel ingestel te word, namate die erns van die geval. 'n Aparte grootte van doseering vir die verskillende hartgroepe is m.i. nie op te stel nie.

Die orale terapie van angina pectoris beloof vir my heel veel. In die reeds gemelde gevalle wat ambulant alleen met Digilanid C behandel is kon die vertrouwe vir die hulpmatige werking van Digilanid C gewin word. Nog te meer tree dit op by kombinasie met vaatverwydende middels soos nitrogliserine en sy derivate, en eufilline. By die behandeling van 'n angina pectoris met dreigende versaking, is die digilanid C as kausale, naas vaatverwydende stowwe as simptomatiese terapie besonder sterk aanbeveel. Juis hier toon dit sy strofantienagtige werking waarmee FRAENKEL ²⁵⁾ en EDENS ¹⁷⁾ e.a. veel sukses by angina pectoris bereik het, sonder dat die chronotropiese werking veel op die voorgrond tree. Deur die kragtiger kontraksie volg 'n beter deurbloeding, en word die anoksemie en pyn opgehef.

LITERATUUR OOR KLINIESE GEBRUIK.

1. BAUKE: Dtsch. Med. W.schr. 10. 371. 1935.
2. BELZ: Zentralbl. f. Chirurg. 63. 1279. 1936.
3. BERTHEAU: Dtsch. Med. W.schr. 40. 1504. 1934.
4. BODO: Monatsehr. Ungar. Med. 9. 10. 1935.
5. DE BOER: De Pathologische Physiologie en Pharmacologie van den onregelmatigen Hartslag. Groningen 1935.
6. BLUMBERGER: Arch. Kreislau fforsch. 6. 203. 1940.
7. — Klin. W.schr. 825. 1940.
8. BOYER, LEACH en WHITE: Ann. Int. Med. 14. 2210. 1941.
9. BRANDT: Wien. Klin. W.schr. 50. 1525. 1937.
10. BÜCHNER: Die Koronarinsuffizienz. Leipzig 1939.
11. CHEER en DIEUAIDE: J. Clin. Investig. 11. 1241. 1932.
12. CHRISTIAN: Amer. J. Med. Sci. 157. 593. 1933.
13. — J.A.M.A. 100. 189. 1933.
14. DOCK en TAINTER: J. Clin. Investig. 8. 467. 1930.
15. EDENS: Die Krkh. d. Herzens u. d. Gefäse. Springer 1929.
16. — Die Digitalis behandlung. Berlin 1934.
17. — Die Strophanthin Behandlung: Munch. Med. W.schr. 1424. 1934.
18. — Digitalis Fibel. Berlin 1941.
19. EGGLESTON: Arch. Int. Med. 16. 1. 1915.
20. EPPINGER en SCHURMEYER: Klin. W.schr. 777. 1928.
21. V. ESVELD e.m.; De Digitalis . . . Den Haag 1938.
22. V. FELSENBUNN: Munch. Med. W.schr. 25. 944. 1934.
23. FISHBERG: Heart Failure. London 1937.
24. FRAENKEL: Ergeb. nin. Med. 1. 68. 1908.
25. — Strophanthintherapie. Berlin 1933.
26. FREUND: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 167. 73. 1932.
27. FRIDERICIA: Acta. Med. Scand. 53. 469. 1920.
28. GOMEAU, JAMES en WHITE: Amer. H. Journ. 15. 276. 1938.
29. GREMELS: Tagungsbericht d. dtsch. Gesell. f. Kreisl. forsch. 1939.
30. GROSS, EPSTEIN en KUGEL: Amer. Heart. Journ. 9. 165. 1933.
31. GRÜTZMACHER: Med. Kliniek. 6. 191. 1936.
32. HALL: Acta Med. Scand. 1941.
33. HARRISON: Failure of the Circulation. London 1939.
34. HEBEL: Arbeitstherapeutische Erfahrungen. Leipzig 1940.
35. HEGGLIN en HOLZMANN: Z. klin. Med. 132. 1. 1937.
36. HILDEBRANDT: Arch. f. Kreislau fforsch. 8. 137. 1941.
37. HOCHREIN: Herzkrankheiten. Bd 1. Leipzig 1941.
38. HOCHREIN en LAUTERBACH: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 166. 1932.
39. HOCHREIN en LECHLEITNER: Munch. Med. W.schr. 19. 727. 1933.
40. HOCHREIN en MEIER: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 161.
41. TER HORST: Acta Med. Scand. 101, 362, 1939.

42. TER HORST: Mededeling.
43. HYLKEMA: Het onderzoek van de hartfunctie. Proefschrift Amsterdam 1940.
44. JANSON: Z. Kreisl.forsch. 26. 463. 1934.
45. JOSEPH: Arch. f. exper. Path. 73. 81. 1913.
46. JUNG: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 188. 215. 1941.
47. KOTTMANN: Z. klin. Med. 56. 128. 1905.
48. KREUZWENDEDICH-v. D. BORNE: Over vitaminen, hypovitaminosen en avitaminosen. Wolters, Groningen 1941.
49. KROETZ: Munch. Med. W.schr. 11. 1205. 1941.
50. KRÜSKEMPER en HÜRTHLE: Med. Klin. 17. 555. 1935.
51. LEHMANN: Fortschr. d. Therap. 14. 76. 1938.
52. LESCHKE: Wesen und Behandlung der Kreislaufschwäche. Berlin 1935.
53. LEWIS: The mechanism and graphic registration of the heart beat. London.
54. — Diseases of the Heart. London 1933.
55. LUTEN: Arch. Int. Med. 33. 251. 1924.
56. — The Clinical Use of Digitalis. London 1936.
57. MACKENZIE: Diseases of the Heart. London 1918.
58. MARVIN: J. Clin. Investig. 3. 521. 1927.
59. MENDEL: Ther. Gegenwart. 398. 1905.
60. MEYER: Dtsch. Med. W.schr. 11. 920. 1941.
61. MICHAUD: Schweiz. Med. W.schr. 68. 12. 1938.
62. MODELL, GOLD en ROTHLENDER: J.A.M.A. 116. 2241. 1941.
63. NIETEN: Ther. d. Gegenwart. 76. 253. 1935.
64. NOTHMANN: Z. klin. Med. 1932.
65. NÜRNBERGER: Munch. Med. W.schr. 11. 1179. 1941.
66. NYLIN: Nord. Med. 1941 — oorsig Zentralbl. Inn. Med. 109. 519. 1941.
67. OETTEL: Med. Klinik. 51. 1628. 1939.
68. PARISCENTI: Clin. Med. Ital. 69. 89. 1939.
69. PLUGGE: Dtsch. Med. W.schr. 1. 1936.
70. — Dtsch. Arch. f. Klin. Med. 188. 115. 1941.
71. REIN: Z. Biol. 92. 101 en 115. 1931.
72. ROHR en WUHRMANN: Schweiz. Med. W.schr. 68. 261. 1938.
73. ROLLER: Ther. d. Gegenwart. 78. 162. 1937.
74. RUHL: Klin. W.schr. 1529. 1934.
75. RYTAND: J. Clin. Investig. 12. 847. 1933.
76. v. SACHS: Zbl. f. Inn. Med. 43. 849. 1937.
77. SARRE en MEILINGER: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 188. 258. 1941.
78. SARRE en WEYAND: Dtsch. Med. W.schr. 649. 1940.
79. SCHELLONG: Regulationsprüfung des Kreislaufs. Dresden 1938.
80. SCHILDKNECHT: Schweiz. Med. W.schr. 69. 597. 1939.
81. SCHMIDT: Sit. Weese.
82. SCHONBERG: Wien. Med. W.schr. 85. 641. 1935.
83. SCHUBERT: Fortschr. d. Therap. 12. 226. 1936.
84. SPAANDERS en HOORWEG: Geneesk. Gids 1941. Erven Bohn, Haarlem.
85. SPECKMANN: Dtsch. Med. W.schr. 34. 1217. 1938.
86. STAAR, GAMBLE, MARGOLIES en DOVAL: J. Clin. Investig. 16. 799. 1937.
87. SUZMANN en JOKL: J.A.M.A. 114. 476. 1940.

88. TAEGER en SEIFFERT: Klin. W.schr. 21. 294. 1942.
89. VOLHARD: Verh. dtseh. Gesell. f. Kreisl. forsch. 326. 1939.
90. WENCKEBACH: Herz und Kreislaufinsuffizienz. Wene 1934.
91. WIGGERS, WEGRIA en PINERA: Amer. J. Physiol. 131. 309. 1940.
92. WOLLHEIM: Z. klin. Med. 1931.
93. — Verh. Dtsch. gesell. f. inn. med. 1931.
94. WUHRMANN: Praxis. 25. 746. 1936.

SAMEVATTING.

In die voorafgaande word 'n literatuur studie oor die ontwikkeling en huidige stand van die chemie en farmakologie van die *Digitalis purpurea* en *Digitalis lanata* gegee, waarin spesiaal gelet word op die chemiese samestelling en farmakologiese aktiwiteit van die *Digitalis lanata* glikoside. Daarna volg 'n oorsig oor die kliniese gebruik van die *Digitalis lanata* glikoside en 'n eie kliniese studie van die gebruik van Digilanid C (Cedilanid) by hartpasiënte.

Vanweë die onsekerheid van die gehalte en suiwerheid van glikoside in die blaar infuus en poeier is reeds vroeg in die gebruik van digitalis gestreef om suiwere gekonsentreerde ekstrakte te verkry. Hierdeur was 'n reeks glikoside geïsoleer waarvan die samehang nog onduidelik was. Totnogtoe het die *D. purpurea* die bron van alle digitalis preparate gevorm, maar met die toenemende belangstelling in die *D. lanata* wat 'n groter hoeveelheid glikoside bevat, en die isolering daaruit van drie glikoside het die digitalis chemie 'n groot ontwikkeling ondergaan. Dit het geblyk dat *D. lanata* drie glikoside bevat, twee waarvan seer nou verwant is aan die *D. purpurea* glikoside en alleen deur 'n asetielgroep van hulle onderskei word, die derde glikosied Digilanid C egter is 'n aparte stof wat nie in *D. purpurea* voorkom nie. Dit word van die ander glikoside deur die bou van sy aglukon onderskei. Die aglukon bevat veel suurstof (5 Oatome) waardeur verwag werd dat dit 'n strofantienagtige werking sterker as die van *D. purpurea* sou vertoon.

Die teoreties verwagte werking is farmakologies bevestig, waar aangetoon is dat nie alleen die totale *D. lanata* die sterkste hartspierkrag verhogende werking van alle digitalis soorte het nie, maar dat die komponent Digilanid C die sterkste gedeelte daarvan is en die sterkste werking van al die digitalis glikoside vertoon. Daar is vasgestel dat Digilanid C 'n groot hegtingsvermoë besit waarin dit alleen deur digitoksine oortref word, dat dit snel en kragtig werksaam is oraal en parenteraal en 'n groot doseringsbreedte vertoon.

'n Literatuur studie oor die kliniese gebruik van digilanid compositum d.i. digilanide A, B en C gekombineer, toon aan 'n snelle

kragtige werking en goeie verdraagbaarheid van die stof. Dit word deur alle auteurs beter as digitalis purpurea geskat en deur sommige selfs gelykwaardig met strofantien.

'n Literatuur studie oor die kliniese gebruik van Digilanid C bevestig reeds die vermoede werking van die glikosied soos reeds gesien as komponent in die gebruik van digilanid compositum. Alle werkers het hiermee verkry besonder snelle kragtige werking op pols, beide reëlmatig en onreëlmatig, en diurese. Die verdraagbaarheid is besonder goed, die toksisiteit word seer gering geskat en daar is 'n opvallend groot terapeutiese breedte. Ook is die werking enteraal ewe goed as parenteraal, waardeur dit gunstig afsteek teen strofantien terwyl dit ook nog 'n sterk pols-verlangsamende werking by alle vorme van tagikardie vertoon.

In 'n eie kliniese studie oor die gebruik van Digilanid C by hartpasiënte is 'n honderdtal gevalle geneem en aan 'n nader kliniese ondersoek en vervolg onderwerp. Hierby is eerstens gelet op 'n so uitvoerig moontlike ondersoek waardeur nie alleen die waardering van die toestand van die pasiënt voor behandeling noukeuriger was nie, maar ook die vervolg die verskillende aspekte van verbetering kon belig en sodoende 'n nader kyk op die aard en manier van werking van cedilanid kon verkry. In die ondersoek is gelet op subjektiewe verskynsels, algemeen ondersoek, herhaalde röntgenologiese en elektrokardiografiese opnames, sirkulasie tyd, veneuse druk en vitale kapasiteit bepaling, lewer en nierfunksie ondersoek en bloed chemie veranderinge. By die beoordeling en vervolg van die pasiënte onder behandeling met cedilanid is die bogenoemde maatstawwe met die polssnelheid, diurese en gewig in aanmerking geneem. Behandeling is in die volgende onderskeie groepe nagegaan:

Volledige hartspierswakte deur klepgebreke,

Volledige hartspierswakte deur miokard fibrose,

Alleen regssydige versaking,

Alleen linkssydige versaking,

Beginnende versaking; veral by Angina pectoris, by Tireotoksikose en by Pneumonie en ander infeksie toestande.

'n Oorsig van die meeste gevalle word in tabelle weergegee waar die toestand voor en na behandeling gesien word in terme van die bogenoemde maatstawwe. Nader beskrewe pasiënte uit ieder groep word in die teks verder aangehaal. Hieruit blyk dat:

1. by alle gevalle van atrium fibrillasie daar 'n duidelike konstante en snelle daling in die hartslag frekwensie met verkleining

van die pols defisit plaasgevind het. Digilanid C het dus 'n uitgesproke kragtige chronotropiese werking wat gelykwaardig is met die uit ervaring bekende werking van digitalis purpurea. Hierdie werking tree heel snel op soos in meerdere gevalle gesien en deur verskeie E. K. G. serie opnames aangetoon: sterk polsdaling binne 10 minute. By enkele gevalle het die atrium fibrillasie oorgegaan in sinus ritme, by twee gevalle is dit onder cedilanid behandeling geluk, selfs nadat uitgebreide chinidine toediening geen verandering kon bring nie.

2. Ook op die versnelde sinus ritme is 'n werking eweredig met die graad van versnelling gevind, sodat pasiënte met tagikardie en versakingsverskynsels 'n duidelike, terwyl ander pasiënte met versaking en 'n langsame reëlmatige pols 'n geringe polsdaling aangetoon het. Hierdie werking is by infeksie toestande en veral ook by tireotoksikose heel duidelik aanwesig.

3. Röntgenologiese opnames kon 'n verkleining en tonisering van die gedilateerde harte met verdwyning van stuwingsverskynsels na behandeling aantoon.

4. Elektrokardiografiese vervolg het deur die veranderinge in terme van verbetering: ritme verandering, verdwyning van bundelblok, normalisering van Q. R. S. en ST gedeeltes, verbetering van T toppe, die bewys van 'n betere deurbloeding en funksionering van die hartspier gebring.

5. Die diurese is by alle pasiënte met oedeem duidelik verbeter en word gekenmerk deur 'n lang volhoue, konstant verhoogde urine uitskeiding. 'n Sterk afname in oedeem en gewig is hierby gekonstateer.

6. Die sirkulasie tyd het by alle pasiënte waarby dit verhoog was na behandeling 'n sterk daling getoon. Dit word merendeels nie meer volledig normaal nie.

7. Die veneuse druk waar verhoog is altyd genormaliseer.

8. Die vitale kapasiteit vertoon 'n snelle en duidelike styging deur die afname van longstuwing en verloop vry parallel met die kliniese verbetering van die pasiënte.

9. Verlaagde nierfunksie waardes het, waar nogmaals bepaal, 'n styging aangetoon, wat op 'n betere deurbloeding van die nier sou berus en daardeur ook 'n aanduiding is van die verbetering in die gehele sirkulasie stelsel.

10. By angina pectoris pasiënte het die subjektiewe verskynsels duidelik verbeter, alhoewel nie geheel verdwyn nie, 'n gevolg wat aan die verbeterde koronaria deurbloeding toegeskryf word.

In die groep van volledige hartspierswakke deur klepgebreke was daar by die meeste pasiënte atrium fibrillasie aanwesig. Hier is die veranderinge na behandeling in die polsdaling, sterke diurese, daling van gewig, sirkulasie tyd en veneuse druk met styging van die vitale kapasiteit gesien.

In die groep van volledige hartspierswakke deur miokard-fibrose was ook die atrium fibrillasie meestal aanwesig. Die verandering is hier soos in die bogenoemde groep. By die twee groepe is daar dus die gekombineerde chronotropiese en inotropiese werking van die cedilanid gesien.

Ook by die volgende groep met links versaking was die chronotropiese werking uitgesproke tog daarby 'n duidelike inotropiese werking (soos strofantien) by die langsame atrium fibrillasie. Opvallend hier was ook die inotropiese werking op die verlengde sistolie duur. Hierdie groep het die duidelikste verandering in pols, sirkulasie tyd, vitale kapasiteit en diurese getoon.

By die regs versaking is die verandering duidelikste in die elektrokardiogram en in veneuse druk-daling uitgebeeld.

By die tireotoksikose is die invloed duidelikste gesien in die elektrokardiogram met polsdaling en gevolglik grondstofwisseling-daling. In hierdie groep sowel as by die groep van infeksie toestand is die uitwerking op die atrium fibrillasie snel en kragtig soos in E. K. G. kurwes belig.

Die verdraagbaarheid van Digilanid C is besonder goed, 'n heel enkel geval het braking, sommige hoofpyn vertoon. Ander toksiese simptome soos geuit in die elektrokardiogram is seldsaam, en alleen by die grootste dosering gesien. Digilanid C is by goeie dosering ononderbroke vir weke en selfs maande gegee.

Daar is 'n opvallend groot terapeutiese breedte, so is peroraal van 0.5 mgr. tot 3 mgr. per dag en intraveneus of intramuskulêr 0.4 mgr. tot 1.6 mgr. gegee; gewoonlik is 'n daelikse dosis peroraal 0.75—1.2 mgr. en intraveneus 0.4 mgr. voldoende.

Die perorale gebruik is byna ewe snel en seker ewe kragtig as die intraveneuse toediening waardeur Digilanid C gepaard met die snel en kragtige werking seer gunstig met strofantien vergelyk.

Die indikasies vir Digilanid C behandeling word breed gestel en word geag alle hartpasiënte wat in aanmerking kom vir digitalis of strofantien behandeling.

Die voordele van Digilanid C is dat dit in sig verenig 'n sterk chronotropiese werking soos by digitalis purpurea en 'n kragtig inotropiese werking soos by strofantien bekend; hierdeur word

tegelyk die voordele van die twee preparate aan die pasiënt gebring. Deur die geringe toksisiteit, groot terapeutiese breedte, snel en kragtige werking by ononderbroke perorale toediening, moontlik oor lange periodes, is dit sowel vir die praktikus as vir die internis 'n volwaardige kragtige hartmiddel.

Deur sy suiwerheid, konsentrasie, kragtige dubbele werking, peroraal en intraveneus en groot terapeutiese breedte vorm Digilanid C 'n waardevolle aanwys in ons moderne hart terapie.

ZUSAMMENFASSUNG.

In der vorliegenden Arbeit wird ein Literaturstudium über die Entwicklung und den heutigen Stand der Chemie und Pharmakologie der *Digitalis purpurea* und der *Digitalis lanata* gegeben, wobei die chemische Zusammenstellung und die pharmakologische Wirkung der *Digitalis lanata* Glykoside besonders berücksichtigt wird. Es folgt eine Übersicht über die klinische Anwendung der *Digitalis lanata* Glykoside und eine klinische Studie der Anwendung von Digilanid C bei Herzkrankheiten.

Wegen des wechselnden Gehaltes und der wechselnden chemischen Reinheit des Infuses und des Pulvers der Blätter hat man beim Gebrauch von *Digitalis* schon früh danach gestrebt, chemisch reine, konzentrierte Extrakte zu bekommen. Dadurch hat man eine Anzahl Glykoside isoliert, deren Zusammenhang nicht deutlich war. Bisher wurden alle *Digitalis*präparate aus der *Digitalis purpurea* bereitet, aber mit dem zunehmenden Interesse an der *Digitalis lanata*, die mehr Glykoside enthält, und mit der Isolierung dreier Glykoside aus ihr, ist die Chemie der *Digitalis*-körper sehr gefördert worden. So hat sich gezeigt, dass die *Digitalis lanata* drei Glykoside enthält. Zwei davon sind sehr nahe den *Digitalis purpurea* Glykosiden verwandt und unterscheiden sich von ihnen nur durch eine Acetylgruppe. Das dritte Glykosid, Digilanid C, jedoch, ist ein besonderer Stoff, der in der *Digitalis purpurea* nicht vorkommt. Dieser unterscheidet sich von den anderen Glykosiden durch die Zusammensetzung seines Aglykons. Das Aglykon enthält viel Sauerstoff (5 O Atome). Man erwartete daher, dass dieser Stoff eine stärkere strophantinähnliche Wirkung als die *Digitalis purpurea* zeigen würde.

Die theoretisch erwartete Wirkung ist pharmakologisch bestätigt worden. Man hat nicht nur nachgewiesen, dass die totale *Digitalis lanata* die bedeutendste herzmuskelstärkende Wirkung aller *Digitalis*arten hat, sondern auch, dass die Komponente Digilanid C deren stärkster Teil ist, und die stärkste Wirkung aller *Digitalis*glykoside zeigt. Man hat weiter festgestellt, dass Digilanid C ein grosses Haftungsvermögen besitzt, in welcher Eigenschaft es nur noch durch Digitoxin übertroffen wird, dass es schnell

und kräftig wirkt, oral wie auch parenteral, und dass es eine grosse Dosierungsbreite hat.

Beim Literaturstudium über die klinische Anwendung von Digilanid compositum, d.i. Digilanid A, B und C zusammen, zeigt sich eine schnelle kräftige Wirkung und eine gute Verträglichkeit dieses Stoffes. Er wird von diesen Autoren höher als Digitalis purpurea geschätzt und von manchen sogar dem Strophantin gleichwertig erachtet.

Ein Literaturstudium über die klinische Anwendung von Digilanid C bestätigt die schon erwartete Wirkung dieses Glykosids, wie wir es bereits gesehen haben als Komponente des Digilanid compositum. Alle Untersucher haben hiermit besonders schnelle und kräftige Wirkung auf den Puls, auf den regelmässigen wie auch auf den unregelmässigen, und auf die Diurese erzielt. Die Verträglichkeit ist besonders gut, die Toxizität wird sehr niedrig angesehen und der Stoff hat eine auffallend grosse therapeutische Breite. Auch ist die Wirkung enteral genau so gut wie parenteral, wodurch sich der Stoff günstig vom Strophantin unterscheidet, während er auch noch eine stark pulsverlangsamende Wirkung bei allen Formen von Tachykardie besitzt.

In einer klinischen Studie über die Anwendung von Digilanid C (Cedilanid) sind rund hundert Herzranke einer näheren klinischen Untersuchung und Beobachtung unterzogen worden. Hierbei ist auf eine möglichst ausführliche Untersuchung des Patienten geachtet, wodurch nicht nur das Urteil über den Zustand des Patienten vor der Behandlung genauer wurde, sondern wodurch auch später die verschiedenen Aspekte der Besserung belichtet werden konnten, und somit eine nähere Einsicht in die Art und Weise der Wirkung von Cedilanid ermöglicht wurde. Weiterhin sind berücksichtigt die subjektiven Erscheinungen, die allgemeine Untersuchung, wiederholte röntgenologische und elektrokardiographische Untersuchungen, Zirkulationszeit, venöser Druck und vitale Kapazität, Leber- und Nierenfunktion und Veränderungen der chemischen Zusammensetzung des Blutes. Bei der Beurteilung und Beobachtung der Patienten während der Cedilanidbehandlung ist neben obengenannten Masstäben noch die Pulsgeschwindigkeit, die Diurese und das Gewicht berücksichtigt worden. Bei der Behandlung sind die Patienten in folgende verschiedene Gruppen eingeteilt:

Völlige Herzmuskelschwäche durch Klappenfehler,
Völlige Herzmuskelschwäche durch Myokardfibrose,

Reine Rechtsdekompensation,

Reine Linksdekompensation,

Beginnende Dekompensation, besonders bei Angina pectoris, Thyreotoxikose, Pneumonie und anderen Infektionskrankheiten.

Eine Übersicht über die meisten Fälle wird in Tabellenform wiedergegeben, worin der Zustand vor und nach der Behandlung nach Massgabe der obengenannten Kriterien zum Ausdruck gebracht wird. Näher beschriebene Patienten aus jeder Gruppe werden im Text später besprochen. Dabei wurde festgestellt:

1. in allen Fällen von Atriumflimmern erfolgt eine deutliche konstante und schnelle Erniedrigung der Herzschlagfrequenz mit Verkleinerung des Pulsdefizits. Digilanid C hat also eine ausgesprochen kräftige chronotropische Wirkung, gleichwertig der erfahrungsmässig bekannten Wirkung von Digitalis purpurea. Diese Wirkung tritt sehr schnell ein. Das ist in vielen Fällen beobachtet, und in verschiedenen Elektrokardiogrammserien wird Erniedrigung der Puls geschwindigkeit innerhalb von 10 Minuten nachgewiesen. In einigen Fällen ist das Atriumflimmern übergegangen in Sinusrhythmus, in zwei Fällen ist dies sogar durch die Cedilanidbehandlung geglückt, nachdem Chinidin, längere Zeit hindurch verordnet, keine Besserung hatte bringen können.

2. Auch auf den verschleunigten Sinusrhythmus ist die Wirkung entsprechend dem Grade der Beschleunigung, sodass Patienten mit Tachykardie und Dekompensationssymptomen eine deutliche, während Patienten mit Dekompensation und langsamem regelmässigem Puls nur geringe Erniedrigung der Pulsfrequenz zeigen. Diese Wirkung ist auch bei Infektionskrankheiten und vor allem auch bei Thyreotoxikosen deutlich nachweisbar.

3. Röntgenaufnahmen konnten eine Verkleinerung und Tonisierung des dilatierten Herzens und das Verschwinden der Stauungserscheinungen nach der Behandlung nachweisen.

4. Elektrokardiographische Beobachtungen konnten durch die Veränderung des Rhythmus, das Verschwinden des Schenkelblocks, die Normalisierung des Q. R. S. Komplexes und des S. T. Intervals, und die Verbesserung der T Zacke den Nachweis der besseren Durchblutung und Funktion des Herzmuskels erbringen.

5. Die Diurese ist bei allen Patienten mit Oedemen deutlich verbessert und gekennzeichnet durch längere Zeit fortgesetzte konstant erhöhte Urinausscheidung. Eine starke Abnahme der Oedeme und des Gewichtes ist hierbei festgestellt.

6. Die Zirkulationszeit hat bei allen Patienten, bei denen sie

erhöht war, eine bedeutende Erniedrigung erfahren. Völlig normal wurde sie jedoch meistens nicht mehr.

7. Wo der Venendruck erhöht war, ist er ausnahmslos normal geworden.

8. Die vitale Kapazität zeigt eine schnelle und deutliche Steigerung durch die Abnahme der Lungenstauung, und geht parallel der klinischen Besserung des Patienten.

9. Erniedrigte Nierenfunktion zeigte, wenn sie nochmals bestimmt wurde, eine Steigerung, die auf einer verbesserten Durchblutung der Nieren beruhen soll, und somit ebenfalls auf eine Verbesserung der gesamten Zirkulation hinweist.

10. Bei Angina pectoris Patienten sind die subjektiven Erscheinungen deutlich verbessert, obgleich nicht völlig geschwunden, eine Tatsache, die man der verbesserten Durchblutung der Coronargefäße zuschreibt.

In der Gruppe der völligen Herzmuskelschwäche durch Klappenfehler war bei den meisten Patienten Atriumflimmern vorhanden. Hier kommt die Veränderung nach der Behandlung zum Ausdruck in der Erniedrigung der Pulsgeschwindigkeit, der starken Diurese, der Gewichtsabnahme, der kürzeren Zirkulationszeit, des niedrigeren Venendruckes und der Steigerung der vitalen Kapazität.

In der Gruppe der völligen Herzmuskelschwäche durch Myokardfibrose war meistens auch Atriumflimmern vorhanden. Die Verbesserung ist hier die gleiche wie in der oben genannten Gruppe. Bei der zweiten Gruppe ist daher die kombinierte chronotropische und inotropische Wirkung des Cedilanid beobachtet.

Auch bei der folgenden Gruppe mit Linksdekompensation war die chronotropische Wirkung ausgesprochen; ausserdem zeigte sich — bei langsamem Atriumflimmern — eine deutliche inotropische Wirkung (wie beim Strophantin). Auffällig war hier auch die inotropische Wirkung auf die verlängerte Dauer der Systole. Diese Gruppe zeigte die deutlichste Veränderung der Pulsgeschwindigkeit, der Zirkulationszeit, der vitalen Kapazität und der Diurese.

Bei der Rechtsdekompensation ist die Veränderung am deutlichsten im Elektrokardiogramm und in der Erniedrigung des Venendruckes zu beobachten.

Bei der Thyreotoxikose ist der Einfluss am deutlichsten im Elektrokardiogramm mit der Erniedrigung der Pulsgeschwindigkeit und der folgenden Erniedrigung des Grundstoffwechsels wahrzunehmen. In dieser Gruppe, wie auch in der Gruppe der Infek-

tionskrankheiten ist die Wirkung auf das Atriumflimmern schnell und kräftig, wie das Elektrokardiogramm bestätigt.

Die Verträglichkeit des Digilanid C ist besonders gut. Nur ausnahmeweise sieht man Erbrechen oder Kopfschmerzen auftreten. Andere toxische Symptome, wie sie sich im Elektrokardiogramm äussern, sind selten, und nur bei sehr grosser Dosierung gesehen. Digilanid C ist bei richtiger Dosierung ununterbrochen wochenlang, ja selbst monatelang gegeben worden.

Es ist eine auffallend grosse therapeutische Breite vorhanden. Peroral ist 0.5 bis 3 mgr. pro Tag und intravenös oder intramuskulär 0.4 bis 0.6 mgr. gegeben. Gewöhnlich ist eine tägliche Dosis von peroral 0.75—1.2 mgr. und intravenös 0.4 mgr. ausreichend.

Die perorale Anwendung wirkt beinahe genau so schnell, sicher und kräftig wie die intravenöse, wodurch sich Digilanid C mit seiner schnellen und kräftigen Wirkung sehr günstig vom Strophantin unterscheidet.

Die Indikation für die Digilanid C Therapie wird sehr weit genommen und ist gegeben bei allen Herzkranken, die für Digitalis oder Strophantin in Frage kommen.

Die Vorzüge des Digilanid C liegen darin, dass es in sich vereinigt die stark chronotropische Wirkung der Digitalis purpurea und die kräftig inotropische Wirkung des Strophantins.

Hierdurch werden dem Patienten die Vorzüge beider Präparate zuteil. Durch die geringe Toxizität, die grosse therapeutische Breite, die schnelle und kräftige Wirkung bei peroraler Anwendung während längerer Zeit hindurch ist dieses sowohl für den Praktikus wie für den Internisten ein vollwertiges kräftiges Herzmittel.

Durch seine chemische Reinheit, seine starke Konzentration, seine kräftige doppelte Wirkung, die Möglichkeit der peroralen und intravenösen Anwendung und seine grosse therapeutische Breite bedeutet Digilanid C ein wertvoller Gewinn für unsere moderne Herztherapie.

SUMMARY.

In the foregoing study an account is given of the literature concerning the development and present day status of the chemistry and pharmacology of *Digitalis purpurea* and *Digitalis lanata*; herein special emphasis has been laid on the composition and pharmacological activity of the *Digitalis lanata* glycosides. Then follows a survey of the known clinical use of *Digitalis lanata* glycosides and an own study of the clinical use of Digilanid C in cardiac cases.

As a result of the uncertainty concerning the concentration and purity of the active principles in digitalis leaf it was already early striven at obtaining concentrated pure extracts. As a result a series of glycosides was obtained of which however the underlying relationship was not known. Up till now *Digitalis purpurea* had been the source for all digitalis preparations, but with the discovery of *Digitalis lanata* which contains a higher concentration of glycosides a new interest was awakened with the resultant discovery of a new series of glycosides which cleared up many of the obscurities of the digitalis chemistry. *Digitalis lanata* possesses three glycosides two of which are, excepting for an acetyl group, exactly similar to, and chemically identical with, the digitalis purpurea glycosides A and B; the third D. lanata glycoside is however a chemical individual whose counterpart has as yet not been found in any other digitalis plant.

It differs from the other glycosides in the construction of its aglucone which contains 5 oxygen atoms and therefore suggests a strophanthus-like action, stronger than of the *D. purpurea* aglucones.

This theoretically conceived pharmacological action has been proved true not only in that the whole leaf of *D. lanata* has the most powerful digitalis effect of all digitalis plants, but that its Digilanide C component has the greatest part in this effect. Digilanide C has a fixation power second only to dixitoxine, it has a powerful and rapid digitalis action and is effective orally and parenterally. It possesses a large therapeutic breadth.

A survey of the literature concerning the clinical use of digi-

lanid compositum i. e. digilanides A, B en C combined, shows that this possesses a rapid powerful action on the heart and that it is very well tolerated. All these authors consider it better than digitalis purpurea and some of them rank it as equal to strophanthus.

A literature survey of the clinical use of Digilanide C affirms the already expected action as seen in part in the use of the combined digilanides. All authors obtained an exceptionally strong effect on the diuresis and on the pulse, regular and irregular. It is very well tolerated, has a minimal toxicity and a large therapeutic breadth. Its action is as powerful per os as parenterally, as a result of which it obtains a great practical asset above strophanthus.

In an own clinical study a hundred patients have been subjected to a detailed examination and follow-up during digilanide C treatment. The detailed clinical examination not only gives an accurate picture of the patient but by means of the follow-up of all the clinical signs a better and more intimate appreciation of the working of digilanide C could be obtained. In the examination the following clinical facts have been noted: the symptoms, general physical examination, repeated röntgenological and electrocardiographic studies, circulation time, venous pressure, vital capacity, hepatic and renal function measurements and blood chemistry changes. In the critical judgment and follow-up of the cases, the above mentioned facts with the pulse frequency, diuresis and weight have been taken into consideration. Treatment was followed in the following groups.

1. Congestive cardiac failure due to valvular disease.
2. Congestive cardiac failure due to myocardial fibrosis.
3. Left-sided congestive failure.
4. Right-sided congestive failure.
5. Commencing failure especially with angina pectoris, hyperthyroidism, pneumonia and other infective diseases.

The included tables present a survey of most of the cases; herein the condition before and after Digilanide C (Cedilanid) treatment is given in terms of the above mentioned clinical signs. Out of each group a few cases have been separately described in the text. The following results were seen:

1. There was a constant and rapid fall in pulse rate with diminution of the deficit in all cases of auricular fibrillation. Cedilanid has therefore an obviously powerful chronotropic effect, at least equal to that of D. purpurea already valued by experience. This effect is very rapid and could be demonstrated within 10 minutes

by electrocardiography. In a few cases the auricular fibrillation was converted into sinus rhythm, in two cases this could be obtained even after chinidine therapy had failed to achieve this effect.

2. A chronotropic effect proportional to the degree of rate increase could be seen in all cases of rapid sinus rhythm, so that in patients with congestive failure and a rapid regular pulse a considerable rate reduction could be obtained whereas in those with relatively slow pulse only a small rate reduction was seen. This effect was also clearly demonstrated in hyperthyroidism.

3. Röntgenographic studies showed a marked reduction in heart size and pulmonary congestion.

4. Electrocardiographic study revealed in all cases a change in terms of improvement either of rate, rhythm, or of normalisation of pathological Q.R.S. complexes, ST interval or T wave; this is a clear indication of the improved blood supply to the heart with the resultant improved myocardial activity.

5. The diuresis was increased in all patients and was characterised by a continued high urinary output. Herewith a marked reduction in oedema and weight could be noted.

6. The circulation time showed a clear reduction in all cases, it did not however return to normal.

7. The venous pressure when raised, always showed a normal value after treatment.

8. The vital capacity showed a rapid and clear increase which runs practically parallel with the reduction in pulmonary congestion and oedema, and with the general clinical improvement of the case.

9. The renal function showed wherever it had been low, an improvement after therapy, which also is ascribed to increase in renal blood flow, as a result of improvement in the entire cardio-circulatory system.

10. The angina pectoris patients showed a reduction of symptoms which also has been ascribed to the improved coronary circulation.

In the group of congestive cardiac failure due to valvular disease, auricular fibrillation was mostly present, in this group the improvement was seen in the pulse frequency, diuresis, weight reduction, circulation time and venous pressure reduction, and a rise in the vital capacity. In the group with congestive cardiac failure due to myocardial fibrosis auricular fibrillation was also, mostly present. The improvement noted here was similar to that

in the previous group. In these two groups there was thus a combined chronotropic and inotropic effect of the cedilanid.

In the following group with left-sided failure the chronotropic effect was also decided but with a strong inotropic element in the cases with slow auricular fibrillation. This group clearly showed the inotropic strophanthus-like action in the cases with prolonged systole. This group as a whole showed improvement most marked in pulse rate, circulation time, vital capacity and diuresis.

In the small group with right-sided failure, the electrocardiographic changes and venous pressure decrease are the most significant therapeutic effects.

The cases with hyperthyroidism showed marked pulse rate reduction, electrocardiographic changes and decrease in the basal metabolic rate. In this group as well as in the cases with infective disease the rapid effect was clearly seen in electrocardiographic improvement.

Digilanide C is very well tolerated, only a few cases had vomiting and frontal headache as signs of toxicity. Pulsus bigeminus and extrasystole were rarely seen, and then only with the largest doses. Cedilanid was taken for months on end without interruption and without ill effect.

There is a large therapeutic breadth: oral dosage of 0.5 mgr. up to 3 mgr. per day and intravenous administration of 0.4 mgr. to 1.6 mgr. was usually given generally speaking an oral dose of 0.75—1.2 mgr. and intravenous dose of 0.4 mgr. was adequate.

The oral administration is almost as rapid and certainly as effective as intravenous therapy a fact which combined with the rapid and powerful action of cedilanid certainly favours this substance above strophanthus for treatment. The indications for digilanide C treatment are large: all cardiac patients who come into consideration for digitalis or strophanthus treatment.

The digilanide C combines the following favourable assets: a strong chronotropic effect similar to that of digitalis purpurea with a powerful inotropic effect as seen with strophanthus, so that a patient has the benefit of the combined action. The large therapeutic breadth, rapid and powerful action by oral administration possible for long uninterrupted periods with low toxicity make it a valuable preparation for both practitioner and physician.

As a result of its purity, concentration, powerful twofold effect orally and parenterally and large therapeutic breadth, Digilanide C forms a valuable gain in our modern cardiac treatment.

STELLINGS.

I.

Digilanid C besit 'n kragtige sowel chronotropiese as inotropiese werking.

II.

Digilanid C werk enteraal ewe doeltreffend as parenteraal.

III.

Carcinosis meningum word deurgaans veroorsaak deur perineuraal versleepte tumorselle.

IV.

By dubbelsydige neuritis retrobulbaris moet steeds die moontlikheid van prosesse in die buurt van die chiasma opticum oorweeg word.

V.

Die *Bacillus crassus* het geen etiologiese betekenis vir die *ulcus vulvae acutum* nie.

VI.

Kina derivate kan eenersyds boesem fibrillering ophef maar andersyds kamer fibrillering doen ontstaan.

VII.

By dreigende gas oedeem van verwondinge kan die snelle toediening van groot, snel resorbeerbare dosisse serum nóg sukses bereik.

VIII.

Die bewering van NYFELDT dat die klierkoors van PFEIFFER deur *Listerella monocytogenes* veroorsaak word, is nog nie bewys nie.

IX.

Die gebruikelike wyse waarop die reaksie van DONATH-LANDSTEINER verrig word, gee aanleiding tot foutiewe uitkomst.

